Secretele imunitatii

John Trowsdale

Pregătirea pentru război este unul dintre cele mai eficiente mijloace de menținere a păcii.

George Washington

Cuprins

Prolog

Imunitate inteligentă

Care este cel mai bun mod de a explica funcția organelor umane? Ne-am putea imagina inima ca pe o pompă, creierul ca pe un fel de computer, plămânii ca pe un burduf, rinichii ca pe un filtru. Comparăm în mod obișnuit organele noastre cu astfel de dispozitive familiare pentru a le înțelege rolurile esențiale. Dar când vine vorba de sistemul imunitar, sarcina este mult mai dificilă. Unde este acesta? Ce face și cum face? Cum ne menține sănătoși și cum ne apără de inamicii invizibili?

S-ar putea să avem nevoie de mai mult de un punct de comparație. O modalitate simplă, deși, desigur, circulară, de a explica imunitatea este să o raportăm la software-ul "antiviral". *Elk Cloner*, primul virus informatic, codificat în 1982 de Richard Skrenta pe când era elev în Pittsburgh, s-a atașat sistemului de operare Apple DOS 3.3 prin intermediul dischetelor.* Prima infecție generalizată, *Brain,* a urmat în 1986. De atunci, programele antivirale au fost forțate să țină pasul cu un nivel tot mai ridicat de amenințare. Oare imunitatea noastră se actualizează în mod similar pentru a face față fiecărei amenințări emergente?

Cum rămâne cu camerele de supraveghere? Există peste un miliard în lume, una pentru fiecare zece dintre noi în Regatul Unit. În orice zi, mișcările noastre pot fi urmărite de mai multe ori, în timp ce ochii curioși urmăresc acțiuni ilegale. Ar putea corespunde acest lucru modului în care sistemul nostru imunitar detectează un comportament deviant și descoperă că suntem infectați cu un microb periculos?

Încă de când primul om a aruncat o piatră pentru a se feri de o amenințare, am recurs la utilizarea armelor. Poate că noi doi nu suntem războinici prin natura noastră, dar suntem cu siguranță predispuși să recurgem la forța letală atunci când suntem confruntați cu amenințări. Toate țările, cu excepția unei duzini, sunt implicate în prezent într-un fel sau altul într-un conflict militar. Modul clasic de apărare împotriva unei amenințări este de a produce

ceva și mai distructiv. Sistemul nostru imunitar combate boala cu o forță din ce în ce mai brutală?

În contrast cu paralela cu puterea militară, ar avea vreun sens să ne gândim la imunitate ca la o formă de diplomație sau de putere "soft"? Ce se întâmplă cu detensionarea și cooperarea, cu ideea de a împărți resursele pentru a evita conflictele -sistemul nostru imunitar face vreodată ceva similar?

De fapt, toate aceste comparații și multe altele pot fi folosite în mod legitim pentru a explica sistemul nostru imunitar. Acesta trebuie să fie la fel de inovator ca un software antiviral, capabil să detecteze o amenințare, să organizeze un răspuns puternic și să negocieze detensionarea. O solicitantă, dar, în mod curios, pentru noi, beneficiarii săi, sistemul imunitar este aproape invizibil și pare o rutină. Apărarea noastră funcționează fără ca noi să ne gândim la ea, fără să înțelegem cum funcționează și cum se adaptează sistemul. Organismul permite chiar îndepărtarea unor părți din el; splina, amigdalele, adenoidele, apendicele pot dispărea fără ca sănătatea noastră generală să fie afectată. Imunitatea este discretă și totuși extinsă, nicăieri și peste tot, redundantă și totuși esențială, puternică și totuși îndepărtată.

În această carte propun că sistemul nostru imunitar face mult mai mult decât să ne apere împotriva infecțiilor. Gama sa vastă de celule, proteine și substanțe chimice se infiltrează în fiecare zonă a corpului, unde este implicat în inflamație, vindecare, reparare și întreținere, chiar și în cablarea creierului nostru. Este o parte a sistemului de inteligență al corpului nostru. Ea știe când și unde există o problemă, o boală sau o leziune, la care coordonează un răspuns rapid. Imunitatea noastră este extrem de importantă pentru viață: mulți dintre noi murim la bătrânețe doar pentru că sistemul nostru imunitar cedează și suntem doborâți de o infecție.

Sistemul nostru de protecție imunitară pătrunde în fiecare țesut și în fiecare celulă. Acest lucru ridică o întrebare importantă: De ce nu ne protejează împotriva tuturor bolilor care suferim? Dacă apărarea noastră este atât de bună, de ce nu ne eliberează de afecțiuni cronice precum bolile de inimă, bolile neurodegenerative, cancerul sau obezitatea? Unele dintre aceste poveri de sănătate par a fi o provocare chiar și pentru cea mai sofisticată apărare. Poate părea absurd să ne așteptăm ca sistemul nostru imunitar să ne

protejeze împotriva tuturor bolilor, dar, după cum vom vedea, acesta este implicat ori de câte ori celulele noastre sunt deteriorate, indiferent prin ce mijloace.

La un nivel mai practic, de ce nu am creat vaccinuri puternice împotriva tuturor agenților infecțioși și împotriva cancerului? S-ar putea argumenta că imunitatea noastră funcționează numai atunci când există ceva străin de recunoscut, cum ar fi un virus infectant, ceea ce nu este cazul în majoritatea bolilor cronice. Totuși, aceasta ar putea fi doar o parte a poveștii, deoarece acum ne dăm seama că imunitatea noastră trebuie să fie indiferentă la miliardele de organisme străine din intestinul nostru și de pe pielea noastră. Și fătul care se dezvoltă în uter este efectiv străin, deoarece jumătate din proteinele sale sunt codificate de genele tatălui. Prin urmare, faptul de a fi străin nu este un indiciu suficient pentru a ne alerta apărarea.

Sistemul nostru imunitar are sarcina de a ști când și unde există probleme în organism și de a le rezolva în mod corespunzător. Cum face atunci distincția între expunerea la o proteină care acoperă un virus periculos și la o proteină inofensivă? Cum , sau cum nu , o leziune sau o boală care nu implică niciuna dintre ele, cum ar cancerul sau arterele înfundate?

Sistemul nostru imunitar nu numai că nu ne protejează în mod adecvat de bolile cronice, dar pare să cauzeze multe dintre acestea. Afecțiunile autoimune, cum ar fi diabetul și scleroza multiplă, alergiile și astmul, invocă toate un răspuns agresiv împotriva propriilor noastre țesuturi. În mod alarmant, unele dintre aceste boli devin din ce în ce mai frecvente. De ce sistemul nostru de apărare se întoarce împotriva a ceea ce ar trebui să protejeze? De ce ceea ce salvează ucide uneori? Are ceva de-a face cu stilul nostru de viață modern?

În mod ideal, am dori ca sistemul nostru de apărare să fie capabil răspundă la toate afecțiunile noastre, chiar dacă acestea nu implică o infecție. Aceasta ridică o altă fundamentală: cum distinge țesutul rănit sau deteriorat de țesutul normal? De-a lungul istoriei, modul în care definim boala a variat în funcție de modă*, dar, după cum am menționat mai devreme, un factor comun este leziunea celulară, cauzată prin orice mijloace, care duce la o amenințare la adresa funcției normale. După cum vom vedea, cea mai mică rană duce la chemarea imediată a imunității la arme, ceea ce face cu atât

mai nedumeritor de ce, pe măsură ce țesuturile sunt deteriorate în bolile cronice, sistemul nostru imunitar este nu numai impotent, ci și distructiv?

Pe măsură ce cunoștințele noastre au avansat, am găsit răspunsuri la întrebări fascinante care nu cu mult timp în urmă păreau de neînțeles, cum ar fi cum putem produce anticorpi pentru orice proteină străină, chiar și pentru un organism obscur pe care nu l-am mai întâlnit până acum? Prima dată am învățat despre imunitate din întâmplare, iar puterea și specificitatea acesteia au fost exploatate pentru a combate boli precum variola înainte de a ști că există germeni. Peste 300 de milioane de oameni au murit din cauza variolei înainte ca aceasta să fie eradicată definitiv prin valorificarea puterii și specificității sistemului imunitar. Această realizare spectaculoasă este cu siguranță la fel de importantă ca punerea unui om pe Lună.

Cei mai mulți dintre noi avem cunoștințe rudimentare despre modul în care funcționează vaccinarea pentru a crește anticorpi împotriva unui organism infecțios, lucru care ne-a fost adus la cunoștință de recenta pandemie Covid-19. După cum vom vedea, acum am învățat suficient despre sistemul nostru imunitar pentru a-l putea exploata în vederea fabricării unor vaccinuri mai inteligente. Nu numai vaccinuri; acum suntem capabili să manipulăm proteinele și celulele produse de sistemul imunitar în moduri din ce în ce mai creative, așa cum se întâmplă deja în cazul utilizării anticorpilor pentru combaterea unor afecțiuni diverse precum artrita și cancerul.

Vom analiza aceste progrese, împreună cu lipsa noastră de cunoștințe generale despre boli și cauzele lor. Având în vedere că imunitatea noastră este atât de intangibilă, iar microbii cu care trebuie să se confrunte sunt invizibili, este de înțeles că, timp de peste 200 000 de ani de istorie umană, fost ignoranți în ceea ce privește infecțiile și controlul acestora. Chiar și astăzi, deși ne îngrijorăm constant în legătură cu aceasta, cei mai mulți dintre noi nu se preocupă să o analizeze prea profund. Cu ceva timp în urmă am participat la o conferință în Las Vegas, iar pe panourile publicitare era inscripționat: *Bine ați venit Donny Osmond și Societatea Americană pentru Microbiologie*. Două culturi diferite s-au ciocnit în acea săptămână în Orașul celei de-a doua șanse. În timp ce delegații ieșeau dintr-o reuniune, o trecătoare m-a întrebat ce făceau toți acești oameni neîngrijiți, cu dosare de

conferință și ecusoane cu numele pe șnur (atât de "non-Las Vegas") printre jucătorii liberi. Când i-am spus că ne aflam la o conferință care studia germenii, mi-a răspuns "Yuk!" și a plecat.

Acest lucru nu este surprinzător, potrivit regretatului Val Curtis, profesor de igienă la London School ofHygiene and Tropical Medicine din Londra, un *dezgustolog* autoproclamat. 1 O reacție naturală la gândul germenilor, al alimentelor în putrefacție sau al fecalelor este reculul - un răspuns fizic care răscolește intestinele. Mecanismul nostru de dezgust este foarte rapid, dezvoltat în istoria evoluției ca modalitate adecvată de a ne îndepărta de orice lucru potențial infecțios. Acest răspuns ne-a servit destul de bine în trecutul nostru neaglomerat, dar acum avem cunoștințele și nevoia de a fi mult mai înțelepți.

Abia după ce unii germeni au fost recunoscuți ca fiind cauza bolilor, denunțați ca adevărați ucigași ai omenirii[2] cu doar un secol și jumătate în urmă, am acceptat în cele din urmă cerința de antisepsie în spitale și importanța sanitației, igienei și inițiativelor de sănătate publică. Acest lucru a dus la un accent oarecum deplasat asupra curățeniei noastre în casă, astfel încât acum ștergem suprafețele bucătăriei cu dezinfectanți, ai căror producători pretind în zadar că ucid 99 % din toți germenii comuni. Aruncăm alimentele comestibile după termenul de valabilitate, în ciuda faptului că majoritatea insectelor sunt, după cum vom vedea, cel mai rău caz, inofensive și, cel mai bun caz, benefice. Suntem cu toții germofobi, dacă nu la nivelul multimilionarului Howard Hughes, care se plimba cu cutii de șervețele în picioare; totuși, cunoștințele noastre generale despre boli, infecții și microbi - precum și cele despre sistemul nostru imunitar, prin care organismul nostru ne apără - sunt încă deficitare. Suntem înconjurați de microbi, care trăiesc fericiți în noi, pe noi și în jurul nostru pretutindeni și, datorită unei ciudățenii a evoluției, doar unul dintr-un miliard este capabil să ne provoace nenorociri de nedescris[3]. Din fericire, sistemul nostru imunitar se pricepe să-i distingă pe câțiva dăunători de cei inofensivi.

Totuși, nu este infailibilă. Odată ce infecțiile cu puținele organisme extrem de periculoase care se strecoară prin garda sa sunt controlate prin vaccinare sau antibiotice, devenim mulțumiți. După cum arată reacția noastră la

Covid-19, trebuie să ni se reamintească în mod colectiv și constant cum să evităm infecțiile de la alte persoane. Istoria arată că, în mod repetat, nu reușim să învățăm aceste lecții. Literatura și limbajul nostru, chiar și cântecele de grădiniță precum "Ring-a-Ring-a-Roses", evocă vremuri în care ignoranța era mai ușor de iertat.

Printr-un proces de selecție naturală, rezistența la tot felul de boli s-a dezvoltat la strămoșii noștri îndepărtați cu milioane de ani în urmă. Pentru a supraviețui, trebuia să fim cu un pas înaintea amenințărilor emergente prin perfecționarea continuă a apărării. De-a lungul timpului, fiecare lacună din apărarea noastră a fost acoperită de un plasture molecular, la fel patch-urile software antivirale sunt aplicate în mod continuu pentru a combate software virale inovatoare. După cum vom vedea, aceasta înseamnă că apărarea noastră imunologică este plină de dopuri pentru scurgeri și breșe peticite. Este complexă, dezorganizată, Heath-Robinson, dar modul în care funcționează, cele mai multe ori, este, din fericire, poezie pură, bine reglată și eficientă.

Prin urmare, cred cu pasiune în importanța informării noastre cu privire la microbi și imunitate, pentru a ne ajuta să avem grijă de sănătatea noastră. De cele mai multe ori, nu suntem conștienți de faptul că imunitatea noastră lucrează constant pentru a ne asigura că rămânem sănătoși. Ne bazăm pe instinctele noastre, pe sfaturile transmise de părinții noștri și, ocazional, pe medici bine informați. În cea mai mare parte, acest lucru ne servește bine. În mod magic, organismul se repară singur. există paralele în care acest lucru să se , cu posibila excepție a creșterii cristalelor: o ceașcă, o jucărie, o clădire, un castel sau o mașină spartă rămâne deteriorată până când o reparăm. În cazul corpului nostru, orice ușoară amenințare de deteriorare, orice rană, orice invazie a germenilor rătăcitori este respinsă cu recunoștință și status quo-ul restabilit, deoarece sistemul nostru imunitar ajută în mod miraculos organismul să se reconstruiască.

De ce este important pentru noi să știm cum funcționează imunitatea? Ei bine, nu este infailibilă și, ocazional, lucrurile merg prost și ne îmbolnăvim. De fapt, unii oameni de știință susțin că suntem specia cea mai bolnavă de pe planetă. Dacă este așa, poate ar trebui să aflăm de ce? S-a sugerat chiar că boala are un aspect evolutiv pozitiv în sensul că modelează societățile

umane în moduri pozitive. De exemplu, declinul populației cauzat de ciumă în Europa a precipitat schimbări sociale importante: prăbușirea sistemului feudal și creșterea puterii de negociere a unei munci agricole mai rare au precipitat în cele din urmă Renașterea. Din nefericire, a trebuit să moară jumătate din populația activă pentru ca abilitățile lucrătorilor agricoli rămași să devină valoroase și pentru ca știința, medicina și artele să înflorească. Bolile fac parte din cultura noastră la fel de mult ca războiul și conflictele. Și - ca să fim optimiști - boala stimulează progresele în medicină, cel mai recent în pandemia Covid-19, de exemplu, aducând un impuls extraordinar tehnologiei vaccinurilor.

Așadar, un prim răspuns la întrebarea noastră introductivă - Ce este sistemul nostru imunitar? - este că acesta se află peste tot în noi, circulând în sângele nostru și infiltrându-se în fiecare colț al organelor noastre, gata să negocieze pacea sau să înăbușe aproape orice amenințare.

În această carte, folosesc adesea apărarea militară ca metaforă pentru a explora modul în care sistemul imunitar lucrează pentru a ne menține sănătoși. Aceasta este doar pentru a ghida imaginația și nu trebuie luată prea în serios, vă rog.

Ar trebui să declar o altă afectare stilistică. Antropomorfismele, atribuirea de gânduri umane unui obiect, sunt greu de evitat în acest subiect și, în orice caz, majoritatea oamenilor știu să nu le ia la propriu. Cercetarea în domeniul imunologiei moleculare este adesea explicată în termeni antropomorfici, dar, din câte știm, celulele și moleculele nu au intenții. Ele sunt unități autonome, fără minte, care ne protejează pentru că, dacă nu ar face-o, noi - și ele - nu am mai fi aici. În mod similar, germenii sunt entități lipsite de scop, cu excepția faptului de a face mai mulți ca ei. Concepem "strategiile" celulelor și moleculelor în termenii propriului nostru comportament, iar eu exploatez fără rușine paralelele dintre apărare și boală în termeni de celule, molecule și germeni ca și cum aceștia ar avea intenții, atunci când acest lucru mă ajută să subliniez ceva. Apreciez că unele dintre simplificări vor deranja unii imunologi profesioniști.

Această carte face legătura între știința populară și manualul școlar. Cititorii cu cunoștințe rudimentare despre gene, celule și proteine, studenții la științe și medicină, tehnicienii, cercetătorii, asistentele medicale, medicii și

investitorii în biotehnologie ar putea găsi că le îmbogățește viziunea asupra imunității. Cartea este scrisă într-un stil care sper că va distra, va intriga și va atrage și nonștiințifici cu aspirații, inclusiv pe oricine este atins de numeroasele afecțiuni afectate de imunitate, cum ar fi cei 5% dintre noi care suferă de autoimunitate sau alergie. Chiar dacă unele concepte pot fi dificile, sper că fiecare cititor va fi capabil să aprecieze modul curios de fascinant în care sistemul imunitar rezolvă numeroasele probleme ridicate de protejarea organismului.

Pentru a fi corecți, în trecut, imunologia, din cauza jargonului său arhaic, a fost destul de impenetrabilă. Dar revoluția biologiei moleculare din ultimele decenii a dus la o creștere a înțelegerii publice, ceea ce a mult mai accesibilă, stimulată în parte de sectorul biotehnologic în plină dezvoltare. De la o simplă anexă a cercetării medicale, ea a trecut în centrul atenției și a devenit vitală pentru majoritatea aspectelor sănătății noastre. Pe măsură ce am descoperit cum

funcționează imunologia, a stimulat interesul pentru o gamă largă de subiecte, de la ecologie la creier. Prin scrierea acestei cărți am dorit să explic unele dintre progresele interesante și să împărtășesc entuziasmul meu pentru acest subiect. Unele dintre descoperiri sunt uimitoare, iar vrăjitoria oamenilor de știință care le-au descoperit, uimitoare.

Prima jumătate a cărții explică în detaliu modul în care funcționează sistemul imunitar și provocările pe care le întâmpină în apărarea împotriva diverselor organisme infecțioase pe care le putem întâlni. A doua parte abordează mai detaliat tipurile de boli și afecțiuni asociate cu imunitatea și ceea ce am învățat prin studierea unor domenii specializate, cum ar fi alte specii, inclusiv microbi. Sunt abordate și unele preocupări actuale, cum ar fi modul în care sistemul imunitar influențează îmbătrânirea, obezitatea și sănătatea mintală. Am inclus și câteva paranteze, reflecții și unele episoade mai puțin glorioase din meandrele cercetării în imunologie, precum și

succese spectaculoase, pentru a oferi un anumit contrast față de relatarea principală. Genetica apare în mai multe locuri, deoarece a jucat un rol major în deslușirea imunologiei moderne, iar imunogenetica a fost principalul meu obiectiv de cercetare timp de 40 de ani.

Trei teme sunt împletite prin narațiune. (1) Imunitatea noastră este mult mai complexă, mult mai importantă decât am crezut inițial. Ea majoritatea aspectelor bunăstării noastre, nu numai infecțiile. (2) Deși este cel mai valoros protector al nostru, sistemul nostru imunitar poate fi exploziv distructiv și, dacă nu este ținut sub control, provoacă sau contribuie la multe dintre bolile noastre cronice. (3) Găsim modalități creative de a exploata puterea sa distructivă și specificitatea sa pentru a combate o varietate de afecțiuni umane, cum fi demența, îmbătrânirea și cancerul.

Subiectul este atât de vast și progresele atât de rapide, încât este inevitabil să fi făcut erori și să fi interpretat greșit unele aspecte din afara domeniului meu specific de cercetare, imunologia. De asemenea, nu am încercat să furnizez referințe complete sau să citez descoperitorii principali, ceea ce ar fi greu de gestionat în acest tip de carte. În principal, sunt citate doar aspectele critice sau cele care mi-au atras atenția la momentul redactării.

* Dacă aveți mai puțin de treizeci de ani, poate că, din fericire, nu ați avut niciodată nevoie de o , dar acestea trăiesc sub formă de imagine, ca pictograma "Salvare" de pe desktop-ul computerului dumneavoastră.

* Organizația Mondială a Sănătății publică o Clasificare internațională a bolilor. Este inclusă epuizarea profesională: stresul cronic la locul de muncă, precum și obezitatea și alte afecțiuni care nu au fost recunoscute ca boli până de curând.

0052085] 717

قيامل/ابالمزصنا أصوه !اوكا

| حم

Cunoaște-ți dușmanul și prietenii

Microbii

Lumea este plină de microbi - bacterii, viruși, ciuperci și paraziți - dintre care marea majoritate sunt inofensivi; o mică, dar semnificativă parte nu sunt. Diversitatea lor reprezintă o provocare dificilă pentru apărarea noastră imunitară.

Cu toții suntem potențial vulnerabili la organismele invizibile. Microbii nu țin cont de celebritate, bogăție și statut. Cântăreața și compozitoarea Madonna este un simbol cultural, cunoscută pentru muzica, moda și stilul său de viață. Este una dintre supraviețuitoarele muzicii populare, cariera sa acoperind patru decenii. Ceea ce aproape a pus capăt domniei Reginei muzicii pop a fost antiteza farmecului, o infecție cu o bacterie care a adus-o la intensivă, într-o comă indusă de patruzeci și opt de ore. După spusele ei, ar fi putut să nu supraviețuiască. Originea infecției Madonnei nu este clară, dar este posibil să fi datorat unei bacterii, altfel benigne, care a avut acces la sângele ei, provocând o infecție la nivelul întregului organism și o reacție exagerată a sistemului imunitar.

Infecțiile grave pot proveni de la diverși membri din toate cele patru categorii principale de microbi: bacterii, virusuri, ciuperci și paraziți. Putem afla multe despre sistemul nostru imunitar înțelegând care sunt acestea, unde se află și cum se răspândesc. Să analizăm fiecare grup în .

Bacterii

Bacteriile sunt organisme unicelulare cu viață liberă. Relația noastră cu ele este mai intimă decât cu majoritatea celorlalte creaturi vii. Ele ne-au modelat istoria și continuă să ne modeleze destinul. Unele au nume precum balerinele exotice: *Neisseria*, *Klebsiella*, *Yersinia*, *Bordetella*, *Serratia*, *Treponema* .* Totuși, ne temem de ele și încercăm să scăpăm de ele. Dar oricât de des ne-am spăla pe mâini sau am stropi cu dezinfectant blatul de

lucru, nu scăpăm niciodată de ele. Ele sunt în fiecare respirație pe care o facem. Sunt în apa pe care o bem. Pășim pe trilioane de bacterii la fiecare pas. Este greu să ne dăm seama cât de multe sunt, dar ecologia Pământului, căreia îi datorăm existența noastră, este microbiană. Din cele aproximativ 1.000 de miliarde de specii de bacterii*, cunoaștem doar câteva mii, dar ele reprezintă împreună 100 de gigatone de carbon de pe Pământ, iar noi doar 0,06 gigatone[1]. Există de 100 de milioane de ori mai multe bacterii în oceane decât stele în univers[2]. Bacteriile există de peste 3,6 miliarde de ani, iar noi doar de aproximativ 200.000. Ele vor fi încă aici când noi nu vom mai fi.

Din numărul masiv de specii de bacterii, marea, marea, marea majoritate sunt inofensive. Unele dintre acestea se află pe pielea noastră, pe dinți și în intestine. Cu toții purtăm mai mult de o mie de specii diferite în și pe noi, ca microbiom sau microbiotă^, egalând sau chiar depășind numărul celulelor noastre. Iar aceste organisme pasagere poartă împreună până la 20 de milioane de gene microbiene, de aproximativ o mie de ori mai multe decât ale noastre. Fiecare dintre noi are propriul său set individual de până la câteva zeci de trilioane de organisme, la fel de personal ca o amprentă digitală, atât de individual încât setul de microbi de pe un mouse de computer poate fi urmărit până la persoana care folosește. Microbii sunt atât de înrudiți cu noi ceea ce noi considerăm a *fi noi înșine* este de fapt o comunitate de celule umane, bacterii și viruși. Există un cuvânt pentru asta: suntem *holobionți*, combinații de specii. După naștere, dobândim insecte din tractul vaginal și din sânii mamei noastre, într-un fel de ștafetă, trecând ștafeta între generații. Până la vârsta de trei ani, microbiomul nostru s-a stabilit și, ulterior, poate influența totul, de la greutatea , înclinația spre demență sau chiar răspunsul nostru la terapia împotriva cancerului.3

Departe de a fi problematice, bacteriile inofensive pe care le purtăm cu toții sunt esențiale pentru sănătatea noastră, precum și pentru imunitatea noastră. Știm acest lucru deoarece în laborator putem crește șoareci lipsiți de ele, așa-numiții "șoareci fără germeni", adăpostiți în izolare pentru a preveni contaminarea. Se pare că aceste animale au o imunitate foarte slabă în comparație cu frații lor, care au o rezervă sănătoasă de bacterii utile. În ceea ce privește șoarecii, bacteriile pe care le găzduim ne ajută să producem vitamine esențiale, să digerăm fibrele vegetale și să degradăm toxinele. Cel

mai important este că microbiota sănătoasă, ceea ce reclamele la iaurt numesc *bacterii bune*, ne protejează împotriva bolilor, modulându-ne imunitatea și împiedicând colonizarea de către cele rele[4]. De asemenea, începem să înțelegem cum alimentele pe care le consumăm și antibioticele pe care le luăm influențează bogăția și sănătatea microbiotei noastre.

Dacă bacteriile sunt literalmente parte din noi, de ce atât de temute? Ei bine, o minoritate mică, dar semnificativă, agenții patogeni, sunt asasini violenți, antisociali și tăcuți. Nu există întotdeauna o distincție netă între agenții patogeni și bacteriile comensale și, după cum a descoperit Madonna, dacă un organism ne face rău sau nu depinde de circumstanțe. Un organism inofensiv de pe piele, *Staphylococcus*, poate provoca în unele cazuri o infecție mortală dacă accesează o rană. În spitale, alte așa-numite bacterii *oportuniste*, cum ar fi *Clostridium difficile*, pot infecta pacienții bolnavi care sunt tratați cu antibiotice și pot produce o toxină letală. Sărăcia, lipsa de hrană și supraaglomerarea duc la o susceptibilitate crescută, dar este posibil să nu fiți cruțat doar pentru că sunteți bogat sau faimos. Consumația, cunoscută și sub numele de tuberculoză, era frecventă atunci când i-a afectat pe romancierii D.H. Lawrence și George Orwell, precum și pe al șaptelea președinte al SUA, Andrew Jackson. Un sfert dintre noi suntem infectați cu *M. tuberculosis*, dar, dacă rămânem sănătoși și bine hrăniți, majoritatea dintre noi ținem acest organism la distanță.

Alte bacterii răutăcioase secretă neurotoxine foarte otrăvitoare, cum ar fi tetanosul sau botulinum, care provoacă paralizie. Toxina botulinică, sau Botox, este utilizată în industria cosmetică, dar câteva grame de toxină botulinică, mai puțin de o linguriță, ar fi suficiente pentru a ucide pe toată lumea din Regatul Unit. În cazul altor toxine, în mod paradoxal, daunele sunt o consecință indirectă a reacției organismului. Sindromul de șoc toxic la femei se datorează unui așa-numit superantigen, o proteină produsă de microbul inofensiv *Staphylococcus aureus*, care crește în tampoanele foarte absorbante. Proteina stimulează sistemul imunitar fără discernământ, ducând la o *furtună de citokine*, o serie de semnale chimice de alarmă care creează panică imunologică. Alte bacterii conțin o moleculă, cunoscută pe scurt ca LPS, care, odată detectată de sistemul imunitar, declanșează semnale de activare a inflamației. Acestea duc la apariția unora dintre simptomele neplăcute ale infecției, cum ar fi o febră puternică, care poate

escalada până la septicemie și meningită dacă inflamația acută apare la nivelul creierului. Alți agenți patogeni colonizează tractul respirator, producând toxine și inflamații care provoacă difterie sau tuse convulsivă. Toxinele bacteriene pot, de asemenea, să contamineze alimentele sau apa, cum este cazul holerei. Mai frecvente sunt toxiinfecțiile alimentare cauzate de *Salmonella* și bolile diareice provocate de anumite tulpini de *E. coli*, în cazul ingerării de alimente contaminate.

Odată apariția bacteriilor rezistente la antibiotice, începem să realizăm că impresia noastră că bolile bacteriene au fost cucerite este falsă și că este dezvoltarea continuă a strategiilor imunologice. Trebuie să păstrăm un respect sănătos pentru bacteriile inofensive care ne înconjoară și să rămânem vigilenți cu privire la agenții patogeni.

Viruși

La fel ca bacteriile, virușii sunt omniprezenți, dar nu ne dăm seama de majoritatea lor. Într-o linguriță de apă de mare, am putea găsi peste un milion de bacterii diferite, dar mai mult de un miliard de virusuri din mii de specii diferite. O măsură similară de sol va conține de zece ori mai multe. Virușii sunt mai numeroși decât orice altă formă de viață de pe Pământ, cu un număr uluitor de 1x 10^{31} (adică zece cu 31 de zerouri după), care, deși atât de mici, dacă ar fi puși cap la cap, s-ar întinde pe 100 de milioane de ani lumină.2 Avem nenumărați viruși bacterieni în microbiota noastră, influențând gama de bacterii prezente. Spre deosebire de bacteriile mai mari, care trăiesc liber, virușii procreează doar prin pătrunderea în celule, care de obicei mor în acest proces. Aceste pachete de acid nucleic au fost etichetate drept "o veste proastă învelită în proteine"[*], dar, la fel ca în cazul bacteriilor, majoritatea nu sunt maligne. Virușii au dimensiuni diferite, deși toți sunt chiar mai mici decât bacteriile. La unele dintre cele mai mici, genele sunt dens grupate, iar proteinele sunt codificate în moduri ingenioase în codul acidului nucleic pentru a păstra cât mai multe informații într-un spațiu cât mai mic. Această strategie minimalistă funcționează pentru unii viruși, dar alți viruși mai mari, cum *ar fi Epstein-Barr* (EBV) și *citomegalovirusurile* (CMV), sunt plini de gene, multe dintre acestea câștigându-și existența prin crearea de proteine momeală pentru a eluda sistemul imunitar.

După ce au preluat controlul asupra celulei, unii viruși adună o armată de progenituri care izbucnesc gata să infecteze celulele învecinate înainte ca alarma să fie dată. Alți viruși rămân discret sub acoperire în cea mai mare parte a timpului, integrându-se în genomul gazdei sau pur și simplu rămânând în celulă, ca o bucată de ADN în mare parte silențioasă. Aceste infecții latente sunt invizibile pentru sistemul imunitar, iar virusul poate sta ascuns ani de zile, până când se ivește ocazia de a face o nouă salvă. Virusul herpes simplex, de exemplu, se ascunde în liniște în neuroni, doar pentru a se reactiva atunci când apărarea imunitară este scăzută, pentru a permite supraviețuirea și transmiterea sa, producând în acest proces o rană labială dureroasă. NASA a descoperit că virușii latenți sunt reactivați la astronauți după stresul călătoriei în spațiu[5].

Mulți viruși au evoluat împreună gazdele lor, inclusiv noi și strămoșii noștri, de-a lungul a milioane ani, pentru a ajunge la o coexistență pașnică, formând un pact cu sistemul imunitar al gazdei. În plus, genomurile noastre sunt pline de cărți de vizită străvechi, fragmente ale virușilor din trecut, care ocupă cel puțin 8 % din ADN-ul nostru[2]. Unele dintre aceste incursiuni par să fi fost benefice: este posibil să datorăm elementelor virale dezvoltarea creierului nostru, pierderea cozii, capacitatea noastră de a dezvolta limbajul și formarea conexiunilor neuronale. Și, fără efectul benefic al unei gene virale în dezvoltarea placentei, am putea încă să depunem ouă, așa cum vom discuta într-un capitol ulterior[6].

Chiar dacă majoritatea sunt benigne, nu se poate trece cu vederea faptul că, la fel ca bacteriile, câteva virusuri au provocat afecțiuni devastatoare, de la variolă și rujeolă la SIDA și, mai recent, Covid-19. În cazul unora, boala se datorează distrugerii directe a celulelor. De exemplu, virusul poliomielitic infectează în mod normal intestinul, dar dacă pătrunde în sistemul nervos central, neuronii sunt distruși și urmează paralizia. Din câte putem spune, în majoritatea cazurilor, acest lucru prezintă un avantaj redus sau chiar nul pentru virus. Ca și în cazul unor infecții bacteriene, daunele pot fi cauzate de un răspuns exagerat al apărării noastre imunitare.

Deoarece nu pot supraviețui mult timp în afara celulelor, virușii au dezvoltat câteva modalități creative prin care să se asigure că se transmit rapid. Tusea și strănutul, simptome caracteristice ale infecției cu virusuri

respiratorii care provoacă răceala și gripa, le asigură trecerea la o nouă gazdă. Virusurile care generează infecții acute, de scurtă durată, elimină frenetic multe particule pentru a maximiza șansele de a găsi o nouă gazdă. Virusul gripal supraviețuiește mai mult în condiții reci decât în condiții calde, astfel încât tinde să infecteze mai mult în lunile de iarnă, când oamenii stau în casă cu ferestrele închise. În schimb, virusurile cu un stil de viață mai liniștit persistă în gazdele lor pe termen lung și își permit luxul de a fi eliminate intermitent la o doză mică.

După cum vom vedea într-un capitol ulterior, au fost create vaccinuri de succes împotriva unor virusuri, cum ar fi variola, dar altele sunt refractare la eforturile noastre. Vaccinurile împotriva HIV au eșuat din cauza ratei rapide de mutație a virusului, deoarece atunci când sunt produși anticorpi apar noi versiuni ale virusului care scapă recunoașterii. Virusul gripal reprezintă, de asemenea, o țintă în mișcare, modificându-și frecvent compoziția, astfel anticorpii produși împotriva versiunii din sezonul trecut nu mai sunt eficienți.

Deosebit de alarmant este atunci când un virus ajunge la noi de la o altă specie. HIV, care probabil a ajuns la noi de la o primată precum cimpanzeul, provoacă SIDA, deoarece dezactivează direct sistemul imunitar. În cele din urmănu virusul în sine ucide pacienții cu SIDA, ci alți agenți patogeni "oportuniști" care sunt controlați în mod normal de imunitatea distrusă de HIV. Patruzeci de specii diferite de primate africane sunt infectate endemic cu viruși similari, cu efecte reduse asupra gazdelor lor, datorită adaptării permise mii de ani de co-evoluție. Este dificil să se planifice o nouă epidemie*, cum a fost cazul Covid-19, care s-a transformat rapid într-o pandemie. SARS-CoV-2, cauza epidemiei Covid-19, era nouă pentru oameni și nu aveam imunitatea acumulată în urma expunerii anterioare. În viitor, alte coronavirusuri virulente vor ajunge fără îndoială la noi, dar nu putem prezice când se va întâmpla acest lucru și dacă vaccinurile pe care le avem în prezent vor fi eficiente. Covid-19 a risipit orice încredere în posibilitatea unei viitoare pandemii virale. Acesta a stimulat dezvoltarea tehnologiei vaccinurilor, subliniind valoarea unuia dintre puținele instrumente de dispunem împotriva virușilor - intervenția imunitară.

și alte exemple de viruși care sar de la o specie la alta. Viruși precum gripa se răspândesc între găini și porci și de acolo la oameni, unde pot fi mai patogeni. Virusul rujeolei de la noi poate fi descendent din rinderpest, un virus al vacilor. Aceste virusuri s-au adaptat la gazdele lor stabilite de mult timp, la care simptomele pot fi ușoare. Acestea au evoluat pentru a invada, a se replica și a se transmite, iar moartea gazdelor lor nu prezintă niciun avantaj, deoarece lanțul lor de transmitere se oprește brusc atunci când gazda lor moare.

Așadar, la fel ca în cazul bacteriilor, nu putem evita virușii, dar dispunem de instrumente, cum ar fi vaccinarea, măștile de protecție și izolarea în caz de infectare, pentru a atenua răspândirea celor dăunători, atât timp cât îi detectăm din timp.

Fungi

Fungi, la fel ca bacteriile, trăiesc liberi, dar celulele lor seamănă mai mult cu ale noastre. Bacteriile și virușii pot deține recorduri în ceea ce privește numărul lor, dar, în ceea ce privește prezența vizibilă, ciupercile se află pe loc. În Oregon, SUA, o masă mare de ciuperci formată din filamente ramificate, un *miceliu*, a acoperit o suprafață de 9,7 kilometri pătrați[2]. Există probabil peste 2,5 milioane de specii de ciuperci, dintre care doar 10 % au fost identificate până în prezent. Dimensiunile lor variază de la drojdie unicelulară la ciuperci și broaște, hrănindu-se cu materii moarte din sol și cu o varietate aproape infinită de alte surse de hrană. Spre deosebire de noi, dar la fel ca bacteriile, ciupercile nu își mănâncă hrana - înoată în ea.

Totuși, la fel ca bacteriile și virușii, majoritatea ciupercilor ne sunt prietene. Pe unele le exploatăm în fabricarea pâinii, a brânzei și a berii, precum și a medicamentelor, inclusiv LSD și antibiotice. Ciupercile sunt peste tot, pasageri pe cap, pe picioare și în alte locuri, provocând ocazional infecții ușoare precum aftele. Majoritatea sunt inofensive, dar unele pot fi mortale, în special atunci când sistemul imunitar este suprimat, ca în cazul pacienților cu SIDA, care pot fi copleșiți de o infecție fungică obișnuită.

Picioarele soldaților din armata lui Napoleon în 1812 și în Primul Război Mondial au suferit de pe urma expunerii la condiții umede și insalubre care,

dacă se prelungeau, duceau la infectarea cu o ciupercă, agravând ceea ce a devenit cunoscut sub numele de *piciorul de tranșee*. O afecțiune similară, deși probabil infinit mai blândă, a fost o consecință a supraviețuirii în mlaștinile festivalurilor de muzică Glastonbury din 1998 și 2007 din Regatul Unit. Ciupercile prosperă în interiorul umed și insalubru al cizmelor wellington și al pantofilor sport, după cum știu prea bine sportivii. Câteva provoacă și alte probleme, nu doar cu picioarele noastre. Candida, o drojdie, o ciupercă unicelulară, poate fi un pasager benign pe pielea noastră, dar dacă i se oferă o șansă, ne va coloniza gâtul, intestinul, vaginul, penisul și unghiile. Iar infecția fungică a scalpului, ringworm, a provocat în trecut suferința multor copii care și-au pierdut părul.

Impactul ciupercilor asupra sănătății și bolilor umane este adesea eclipsat de bacteriile și virușii care sunt mai interesanți pentru presă, însă ciupercile ucid peste 1,5 milioane de oameni în fiecare an.7 Temperatura corpului nostru este prea ridicată pentru ca majoritatea ciupercilor să se dezvolte, motiv pentru care acestea tind să rămână pe piele, însă atunci când pătrund în organism, pot face ravagii, cum este cazul ciupercii *Candida auris*, asemănătoare drojdiei, care se ascunde pe echipamentele din spitale, unde infectează pacienții imunodeprimați. O altă drojdie, *Cryptococcus neoformans*, se pricepe să trăiască în noi sau afară, în lemnul putred sau în excrementele păsărilor. La persoanele cu o deficiență imunitară, cum ar fi SIDA, aceasta provoacă o formă tulburătoare de meningită. Atunci când infectează plămânii, ciuperca este prea mare pentru a fi gestionată de sistemul imunitar. Cu toate acestea, ea nu rămâne acolo - pentru a-și facilita pătrunderea în creier și în alte organe, are capacitatea de a-și micșora dramatic dimensiunile.[8] După cum vom vedea mai târziu, medicamentele imunosupresoare, precum steroizii, au reprezentat o schimbare radicală în tratarea anumitor afecțiuni care necesită o imunitate slăbită, dar ne fac mai vulnerabili la ciupercile din jurul nostru.

În ceea privește microbiomul, ciupercile încep să fie considerate o componentă importantă a florei și faunei noastre, cunoscută sub numele de *micobiom*. Oricât de improbabil ar părea în urmă cu doar câteva decenii, majoritatea interacțiunilor noastre cu bacteriile, virușii și ciupercile fac parte din fiziologia noastră normală. S-a propus ca perturbările din comunitatea noastră fungică să fie responsabile pentru unele cazuri de boală

Crohn, afecțiune intestinală care duce la dureri abdominale, scădere în greutate, oboseală și diaree.9 Ca și în cazul bacteriilor rezistente la medicamente, apar și ciuperci rezistente la medicamente și se elaborează strategii bazate pe imunoterapie pentru a le combate[10].

Paraziți

Paraziții reprezintă o provocare deosebită pentru sistemul nostru imunitar. Aflați la pândă în animalele noastre de companie, în apă și în noi, paraziții umani au dimensiuni care variază de la o singură celulă la metri lungime, caz în care atacul imunitar este ca și cum înfige un ac într-un submarin. Perspectiva de a fi infectat cu orice fel de vierme, metaforic și uneori literal, ne face pielea de găină, dar majoritatea dintre noi avem aceste creaturi neiubite în intestinele noastre. Cei sensibili ar putea dori să sară peste următoarele paragrafe.

Unii paraziți, cum ar fi viermele bici, care este purtat de un miliard de oameni, tind să fie mai în regiunile cu un climat cald și umed și cu condiții sanitare precare. Alții sunt mai aproape de casă. Cea mai frecventă infecție cu viermi din Regatul Unit, oxiurii, se târăște noaptea din rect pentru a-și depune ouăle, care sunt apoi răspândite prin scărpinat sau prin atingerea lenjeriei de pat contaminate.

Schistosomiaza este o infecție mai gravă cu viermi. Această boală tropicală a fost descrisă pentru prima dată de egiptenii antici. Ouăle tranzitează peretele intestinal, sunt eliminate în fecale, iar unele ajung înapoi în ficat. Adesea, sistemul imunitar nu reușește să elimine infecția, iar răspunsul imunitar poate fi dăunător în sine.

Unul dintre cei mai de succes paraziți unicelulari este *Toxoplasma*, care infectează până la o treime din populația lumii și este frecvent în țările dezvoltate. Acesta este transmis prin alimente contaminate. Toate animalele cu sânge cald sunt gazde potențiale, deși partea sexuală a ciclului său de viață are loc numai la pisici. 11

Un alt parazit unicelular care a cauzat o boală cunoscută în Africa în anii 1700 sub numele de Kala Azar a fost descoperit de un medic militar din

Glasgow, William Leishman. Acest parazit, numit *Leishmania*, se găsește în principal în țările tropicale și subtropicale, probabil limitat la locul unde se găsește insecta sa gazdă, musca nisipului. Infecția poate provoca de la leziuni cutanate care se vindecă singure până la distrugerea gravă a țesutului facial și moarte. Evoluția recentă a unor specii de *Leishmania* se poate datora activității umane, deoarece Leishmania nu a fost înregistrată în America și este posibil să fi fost adusă în Brazilia de primii exploratori portughezi, în special de câinii lor. Gazda mamiferelor naturale pentru o altă subspecie, *Leishmania braziliensis*, este leneșul cu două degete, un animal care își petrece cea mai mare parte a timpului în coronamentul pădurii tropicale și are puține contacte cu oamenii, deși distrugerea gratuită a pădurii tropicale a oferit noi gazde de exploatat, inclusiv noi, oamenii.

Apoi mai este malaria, o altă boală tropicală veche, deși parazitul malariei, un organism unicelular numit Plasmodium, a fost descoperit abia la sfârșitul secolului al XIX-lea. Aproximativ 40 % din populația lumii este expusă riscului de infectare cu acest parazit, care se transmite prin înțepătura unui țânțar. Malaria provoacă 2 milioane de decese în fiecare an, care jumătate sunt copii sub cinci , și se estimează că a ucis jumătate din toți oamenii care au trăit vreodată[(12)] Malaria este o traducere greșită a cuvântului italian *mala aria*, care înseamnă aer rău, deoarece la început s-a crezut cauza bolii este aerul provenit din mlaștini. Un medic francez, Charles Louis Alphonse Laveran, care lucra într-un spital militar din Algeria și folosea un microscop de mică putere, a raportat pentru prima dată că a văzut organisme în sângele pacienților. Cu mare dificultate, el a reușit în cele din urmă să convingă bacteriologii că a găsit cauza bolii - un animal minuscul. Ronald Ross, un chirurg militar care lucra în India în 1897, a avut o sarcină la fel de dificilă în a convinge pe oricine că paraziții sunt transmiși de țânțari. Acest mod ingenios de a ocoli apărarea sistemului imunitar, fiind injectat de insectă direct în sânge, a fost ridiculizat până când Ross a demonstrat că parazitul se afla în stomacul țânțarilor hrăniți cu pacienți cu malarie. Timp de decenii, vaccinurile eficiente împotriva malariei s-au dovedit a fi evazive, însă oamenii de știință sunt optimiști că, având în vedere cunoștințele actuale, vaccinurile testate în prezent ar putea schimba regulile jocului.13

Bacteriile pot fi prietenii noștri, virușii ne ajută în evoluție, iar ciupercile ne oferă medicamente valoroase, dar la ce sunt buni paraziții? Nu prea multe,

ați putea crede. Dar am trăit cu ei de-a lungul evoluției noastre, așa că eliminarea lor poate avea consecințe necunoscute pentru noi, la fel cum eliminarea prădătorilor din orice mediu poate afecta echilibrul altor specii. La fel ca bacteriile și virușii, unii paraziți pot fi benefici pentru sistemul nostru imunitar. De-a lungul a milioane de ani, mamiferele au evoluat pentru a avea un set-point de mecanisme adaptate eliminării lor. Acum, când mulți dintre noi trăiesc cu apă curată și fără paraziți, punctul nostru de reglare este dezechilibrat, crescând probabilitatea apariției diferitelor boli imunitare. O explicație pentru creșterea incidenței bolilor inflamatorii intestinale este lipsa infecției cu un vierme rotund care ajută la reglarea intestinului. [14]După cum vom vedea, simptomele afecțiunilor autoimune precum scleroza multiplă, precum și alergiile, pot fi modulate de viermi. Vom reveni asupra acestui aspect mai târziu. Paraziții pot avea și alte influențe pozitive și există chiar relatări despre beneficiile paraziților pentru fertilitatea umană.[15]Ca și unii dintre ceilalți microbi pe care i-am menționat, unii paraziți sunt capabili să dezarmeze sistemul imunitar; acest lucru necesită strategii inventive pentru a le face față.

Evitarea microbilor răi și îmbrățișarea celor buni

Nu putem evita microbii, ei sunt peste tot în jurul nostru, dar cum îi combatem pe cei periculoși? În cele din urmă, pe măsură ce lumea veche s-a dezvoltat, călătoriile s-au intensificat și populațiile au crescut, se crede că împărțirea locuințelor cu animalele și practicile agricole au oferit condițiile ideale pentru răspândirea infecțiilor acute: boli de mulțime precum rujeola, tusea convulsivă, difteria, tifosulscarlatina, rubeola, gripa și variola. Leziunile de pe fața lui Ramses al V-lea au arătat că acesta suferea de rujeolă, un virus înrudit cu cel al pestei bovine, care a deviat de la virusul bovinelor și al câinilor acum aproximativ două mii de ani. Pentru a circula, aceste contagii au nevoie de o populație urbană numeroasă, de mărimea celei care a apărut abia acum șase mii de ani în Orientul Mijlociu. Pe măsură ce infecțiile s-au răspândit prin orașe și mai departe, odată cu comerțul, ele au devenit mai puțin grave, deoarece s-a dezvoltat rezistența genetică. După cum vom discuta mai târziu, oamenii sunt deosebit de diverși în ceea ce privește genele lor de imunitate și, în timp, mai versiuni care promovează rezistența au devenit purtate de supraviețuitori și de descendenții lor.

Viața modernă oferă condiții ideale pentru apariția și răspândirea infecțiilor acute: expunerea la animale, găini și animale exotice în piețe; supraaglomerarea în orașe de chirpici cu condiții sanitare precare și acces limitat la apă curată; ușurința de a călători dintr-o parte în alta a globului, sărăcia și alimentația precară. Am primit mai multe avertismente cu privire la necesitatea de a fi pregătiți pentru agenți noi, de la SARS, virusul Nipah, Monkey Pox și Zika la SARS-CoV-2. Ascensiunea umană are și o parte întunecată; este posibil să fi abuzat de prietenia noastră cu microbii, făcându-ne mai sensibili la peste 1 400 de agenți patogeni, dintre care 100-150 sunt capabili să provoace o epidemie.16 Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), 23% din decese sunt cauzate direct de boli infecțioase. Pandemia Covid-19 servește drept avertisment cu privire la amenințarea organismelor infecțioase noi în viitor și ar trebui să evităm cu scrupulozitate contaminarea atunci când o epidemie cunoscută.

Mai degrabă decât să cucerim infecția, s-ar putea spune că am încurajat-o. Documentele sugerează că, până în secolul al XVIII-lea, poporul Măori din Noua Zeelandă era în formă și sănătos și era afectat de puține boli infecțioase, printre care pneumonia, tetanosul, artrita și afecțiunile pielii. Urmarea lor de *tapu*, credințe culturale, a ghidat practicile de igienă, inclusiv păstrarea apei necontaminate. Când exploratorul britanic căpitanul James Cook a debarcat în 1769, nava sa a adus variolă, rujeolă, gripă, febră tifoidă, dizenterie, tuberculoză și ciumă, împotriva cărora Măori nu aveau imunitate. Un memorial sculptat a fost ridicat la Te Koura în celor care au murit în epidemia de gripă din 1918, cu o rată a mortalității de opt ori mai mare decât cea a coloniștilor europeni. Acest tip de scenariu s-a repetat la alte populații, inclusiv la cele din America. Dacă împăratul aztec Montezuma s-a răzbunat, a fost forma sifilisului, care, potrivit unei teorii, a fost adus în Europa din Americi de Cristofor Columb și marinarii săi, care nu au pierdut timpul și l-au introdus în armata lui Carol al VIII-lea când s-au întors în Franța. Adevărata origine a sifilisului în Europa este dezbătută, dar fiecare țară europeană are propria sa ipoteză. Într-un joc de învinuire a străinului, a fost cunoscută sub diferite denumiri: boala franceză în Regatul Unit, Italia și Germania, boala napolitană în Franța, boala poloneză în Rusia, boala germană în Polonia, boala portugheză în Danemarca, boala spaniolă în Africa și boala creștină în Turcia.17

Spitalele reprezintă o problemă deosebită pentru răspândirea bolilor. Ignaz Semmelweis, un medic maghiar care lucra la Viena, a fost cunoscut drept "salvatorul mamelor" pentru introducerea tehnicilor aseptice în obstetrică, reducând dramatic incidența febrei puerperale[18,19]. El și-a dat seama că femeile îngrijite de studenți la medicină, care veneau direct de la disecția cadavrelor fără să se spele pe mâini, erau de trei ori mai predispuse să moară de febră decât cele îngrijite de moașe. La mijlocul secolului al XIX-lea, inovația sa novatoare, și anume spălarea mâinilor, nu a fost apreciată de întreaga frăție medicală consacrată. Batjocura acestora, împreună cu problemele personale ale lui Semmelweis, au contribuit la declanșarea unei căderi nervoase și acesta a fost internat într-un azil unde a murit după doar două săptămâni, în mod crud, având în vedere profesia sa, din cauza unei răni cangrenate. Abia după moartea sa a fost acceptată teoria germenilor și au fost introduse bune practici de igienă în spitale, popularizate de chirurgul britanic Joseph Lister. Eforturile necunoscute ale lui Semmelweis au salvat, fără îndoială, multe vieți. De altfel, numele său a viu ca principiu filosofic al *reflexului Semmelweis*, tendința de a respinge noile cunoștințe care infirmă convingerile stabilite. Un alt pionier în lupta împotriva germenilor, Dr. John Snow, nu putea fi acuzat de acest reflex atunci când, în anii 1850, a spart pompa care distribuia apă contaminată cu holeră în Broad Street Soho, salvând, de asemenea, multe vieți[20].

De la Lister încoace, din spitale, de la chirurgi la personalul medical, apreciază necesitatea unei bune tehnici aseptice. Dar bacteriile rezistente la medicamente prosperă în spitalele pline de pacienți imunodeprimați care iau antibiotice. Detectarea prin secvențierea ADN relevă măsura în care aceste bacterii persistă în spitale, chiar și după o curățare profundă[21]. Această problemă este alimentată de scandaloasa utilizare excesivă a antibioticelor la nivel mondial, un subiect căruia vom reveni.22 Spitalele nu sunt singurele spații publice care au înlocuit prosoapele de hârtie de unică folosință cu uscătoare de mâini cu aer cald sau cu jet, în ciuda cercetărilor care arată că unele dintre acestea sunt atât de neigienice încât ar fi mai bine să vă ștergeți mâinile pe haine, ceea ce mulți dintre noi facem[23].

Atât despre contaminarea din spitale, dar cum rămâne viața noastră de zi cu zi? Apa și săpunul sunt, de obicei, suficiente atunci când ne aventurăm afară, dar în casă spălarea frecventă a mâinilor nu este cu siguranță

necesară. Spălarea excesivă a mâinilor îndepărtează uleiurile antibacteriene naturale; unele săpunuri "antibacteriene" au fost interzise deoarece sunt toxice, iar altele sunt ineficiente. Teama de germeni alimentează un grad de paranoia în care ne imaginăm că peste tot există organisme periculoase care trebuie ucise. Producătorii de dezinfectanți și șervețele antiseptice sugerează că vom fi paria dacă nu încercăm să eliminăm toți germenii din casele noastre, o sarcină imposibilă. Părinții bine intenționați îi mustră pe copii pentru că își bagă degetele în gură și se joacă pe podea. Și nu este nimic greșit în a atinge mâncarea, inclusiv carnea, cu mâinile goale dacă aceasta urmează să fie consumată imediat, deoarece germenii au nevoie de timp pentru a se reproduce. Problema apare atunci când lăsăm mâncarea afară ore în șir într-un loc cald. Bineînțeles, virușii nu se propagă pe alimente, ci doar în celulele gazdă, astfel încâtdacă aveți gripă sau Covid-19, purtarea unei măști faciale este acum general acceptată ca o măsură de precauție rezonabilă, dar nu este întotdeauna necesară; de exemplu, atunci când faceți o plimbare la țară.

Confuz? Speriat? Nu sunteți singuri. *Germofobia*, teama de invizibilul din jurul nostru, chiar dacă este inofensiv, nu este neobișnuită. După cum vom vedea mai târziu, lipsa unei asocieri sănătoase cu lumea microbiană poate alimenta creșterea bolilor cronice. Deoarece nu există nicio modalitate de a evita microbii în viața de zi cu zi, trebuie să avem încredere în sistemul nostru imunitar și în protecția oferită de vaccinuri, împreună cu un grad rezonabil de igienă. Atunci când călătorim, mai ales când există o epidemie cunoscută, majoritatea dintre noi ne asigurăm că suntem protejați prin vaccinurile corespunzătoare. Învățăm cum să abordăm microbii cei mai pernicioși și cum să trăim cu ceilalți, tovarășii noștri de călătorie de-a lungul vieții.

Sper că acest scurt tur al microbilor vă va convinge că cea mai bună protecție împotriva infecțiilor este să fim , să ne folosim cunoștințele pentru a trăi cu cele inofensive și a le combate pe cele dăunătoare. În timpul facultății de medicină, un cercetător pe nume Peter Piot l-a întrebat pe profesorul său despre un proiect și i s-a spus că "bolile infecțioase nu au niciun viitor", deoarece "toate au fost rezolvate". Așa cum povestește în cartea sa de memorii, *No Time to Lose: A Life in Pursuit of Deadly Viruses*, Piot a descoperit virusul Ebola. Într-adevăr, am aflat care sunt cauzele

bolilor infecțioase, dar, în ciuda mentorului lui Piot, varietatea și ingeniozitatea microbilor este atât de mare încât ne vom confrunta cu multe provocări mortale în viitor. Să vedem dacă sistemul nostru imunitar este la înălțimea sarcinii și, dacă nu, cum putem folosi cunoștințele dobândite din cercetare pentru a interveni.

* Nume mai puțin romantice pentru bacterii includ Staphylococcus și Bacillus.

t Bacteria este plural, iar bacteria este termenul utilizat pentru o singură bacterie, deși este obișnuit să se facă referire la o bacterie.

J Termenii "microbiom" și "microbiotă" sunt adesea utilizați în mod interschimbabil, însă primul se referă de fapt la genomurile microbiene, iar al doilea la organismele microbiene.

* Atribuit lui Sir Peter Medawar, pionier al transplantului.

* O boală este endemică dacă este prezentă în mod regulat într-un grup sau într-o populație. O epidemie este o boală care izbucnește într-un anumit grup sau populație. Dacă se răspândește la o mulțime de oameni de pe mai multe continente, este vorba despre o pandemie.

Strategie și resurse

Principiile de bază ale imunității Imunitate

Pentru a avea acces în interiorul nostru, agenții infecțioși trebuie mai întâi să penetreze o barieră defensivă formidabilă - pielea noastră. Odată trecut acest obstacol, ei se confruntă cu batalioane de albe cu roluri diverse și specializate. Aceste celule circulă constant în sânge și prin vasele limfatice și glande, amplasate strategic în tot corpul, pregătite să coordoneze reacțiile la intruși.

În sculptura *A Thousand Years* a lui Damien Hirst, viermii ies dintr-un cap de vacă în putrefacție plasat într-o vitrină dreptunghiulară de mărimea unui container de transport. Muștele se bucură de o scurtă explorare a spațiului înainte de a fi electrocutate de o lampă albastră incandescentă. Apariția organismelor din carnea în descompunere ne amintește de ceea ce ni se întâmplă tuturor în cele din urmă. De asemenea, ne ajută să înțelegem poate de ce teoria lui Aristotel privind generarea spontană a vieții a rămas plauzibilă până în secolul al XIX-lea, când Florence Nightingale scria: "Doctrina bolii specifice este marele refugiu al minților slabe, inculte și instabile, precum cele care conduc acum profesia medicală. Nu există boli specifice; există doar condiții specifice de boală".

Să fi contestat ea teoria germenilor, după toată experiența sa în materie de infecții și epidemii? Scepticismul creștea cu siguranță până atunci, iar Academia de Științe din Paris a oferit un premiu pentru a rezolva dezbaterea. Acceptând provocarea, Louis Pasteur a efectuat celebra sa demonstrație folosind flacoane cu gât de lebădă. Atunci când supa a fost fiartă în flacoane, nu a apărut nicio formă de viață, deoarece curbura gâtului a împiedicat pătrunderea oricăror particule transportate de aerul exterior. Dar, la scurt timp după ce gâtul a fost rupt, bacteriile au ajuns în bulionul steril și viața a apărut în mod magic. O demonstrație mai simplă este aceea de a pune o casetă Petri cu agar nutritiv steril, gelatina făcută din alge marine, deschisă la aer pentru câteva minute. După incubarea peste noapte

la temperatura corpului, apare o serie de pete strălucitoare - colonii în tonuri pastelate, fiecare cuprinzând miliarde de organisme. Sau poate doriți să vă creați propria instalație de artă contemporană pur și simplu lăsând niște carne afară din frigider timp de câteva zile. De ce este o vacă atât de vulnerabilă atunci când este moartă, dar protejată atunci când este vie? Răspunsul vine cu prețul asamblării unei armate incredibil de elaborate de celule, proteine și substanțe chimice.

Investiția noastră globală în apărare

Să facem o comparație naivă a investițiilor organismului nostru în apărare cu cele ale guvernului. Apărarea militară nu este ieftină. Potrivit Stockholm International Peace Research Institute, SUA cheltuie peste 900 de miliarde de dolari pentru forțele sale armate. Cu puțin peste 3% din PIB, se poate spune că este o sumă mică în comparație cu unele țări, cum ar fi Arabia Saudită, care cheltuiește peste 7% din banii cetățenilor săi pe armament. Cele mai multe națiuni cheltuiesc bani pe echipamente militare care, sperăm noi, nu vor fi niciodată folosite cu furie, ajungând la 2,4 trilioane de dolari la nivel mondial în 2024. Am putea adăuga cel puțin alte câteva sute de miliarde de dolari pentru securitatea cibernetică.

Acestea sunt cifre mari, dar atunci când calculăm miza noastră în apărarea noastră biologică împotriva infecțiilor, constatăm că suntem obligați să investim mult mai mult decât atât. Din punct de vedere biologic, suntem obsedați de securitate. O estimare brută poate fi făcută numărând numărul de gene implicate în orice aspect al apărării imunitare. Putem număra în arsenalul nostru nu numai gene care produc anticorpi, ci și gene care produc proteine pentru bariere fizice, arme chimice, detectoare de agenți patogeni, capcane pentru agenți patogeni, celule ucigașe, celule fagocitare (care mănâncă), molecule de avertizare timpurie, proteine de semnalizare, enzime distructive, proteine de coagulare a sângelui, molecule mesager, substanțe chimice de orientare, limfatici, vase limfatice și multe altele. Există chiar dovezi că genele asociate gustului sunt responsabile pentru moleculele implicate în supravegherea imunitară. 1 Împreună, apărarea reprezintă cel puțin 10 % din toate genele noastre și, cel mai probabil, mult mai mult de atât.[2]În prezent, se știe că sute de gene, multe dintre ele despre care nu se bănuia anterior că ar fi implicate în apărare, influențează imunitatea

noastră.[3]Este imposibil să se stabilească o cifră exactă, deoarece genele îndeplinesc mai multe sarcini. Este ca și cum am întreba cât din resursele unei țări, atât umane, cât și materiale, sunt de fapt implicate într-un război; cele din urmă, toți, cu excepția câtorva contestatari conștiincioși, sunt absorbiți. În mod similar, multe dintre genele noastre produc proteine multifuncționale, care îndeplinesc atât misiuni pașnice, cât și de apărare. Avem doar aproximativ 21 000-25 000 de gene exprimate, insuficiente pentru ca fiecare dintre ele să aibă o singură sarcină specifică. Multe codifică proteine multifuncționale, ca niște cărămizi Lego versatile, care îndeplinesc funcții de menaj, cum ar curățarea proteinelor nefolosite, în plus față de a se ocupa de apărare, după cum și când este necesar.

Apărarea este înscrisă pe larg în ADN-ul nostru. Deoarece sunt implicate atât de multe gene, pierderea funcției oricăreia dintre acestea din cauza unei mutații poate duce la o deficiență imunitară, dintre care au fost identificate peste 400 de tipuri diferite*, dar, din cauza redundanței încorporate, multe sunt ușoare sau nedetectabile în condiții normale. Cu toate acestea, unele dintre cele mai grave imunodeficiențe necesită schimbări drastice ale stilului de viață, fie trăind într-o bulă sterilă, fie, mai simplu, fiind extrem de precaut pentru a nu fi infectat. Incapabili să accepte vaccinurile vii, la suprafață acești pacienți pot părea perfect sănătoși, dar starea lor invizibilă îi poate face să se simtă vulnerabili și paranoici cu privire la infectare.

Tindem să subestimăm resursele pe care le investim în apărarea noastră, deoarece sistemul nostru imunitar este descentralizat: nu există un organ imunitar principal, în afară de splină, de care oricum ne putem descurca fără. Apărarea este răspândită în întregul organism precum forțele de gherilă: distribuită, flexibilă și mobilă. Ca răspuns la numeroasele amenințări capricioase de-a lungul evoluției, nostru imunitar a dobândit inovații și modificări, ajustări și adaptări fragmentate. Nu este Brasilia; seamănă mai mult cu metropola Londra, cu străzile sale înguste și întortocheate și cu cartierele sale întinse - haotic, dar funcțional, în majoritatea timpului. Ați putea crede că acest lucru ar face dificilă studierea sa, dar, din fericire, cel puțin o parte din ea poate fi accesată cu ușurință prin prelevarea unei mici mostre de sânge. Fiecare picătură de sânge conține zeci de mii de globule albe de diferite tipuri, în permanență în modul defensiv, atacând orice invadator neplăcut, gata de acțiune la un moment .

În scurt timp, vom analiza varietățile acestor albe, dar mai întâi ar trebui să ne gândim la cel mai simplu și mai valoros bun de protecție, noastră.

Piele: exteriorul nostru moale, dar rezistent

Dacă am omorî totul din vitrina lui Hirst prin căldură înainte de a o sigila, carnea ar rămâne comestibilă aproape pentru totdeauna. Acesta este principiul conservării. În aceeași ordine de idei, dacă am putea preveni pătrunderea microbilor în țesuturile noastre, am fi în siguranță, nu-i așa? La fel ca zidurile unui castel, cea mai veche formă de apărare, pielea noastră este o barieră fizică păzită de santinele celulare și moleculare. Este cel mai mare organ al nostru, reprezentând 16 % din greutatea corpului și acoperind o suprafață de aproximativ 2 metri pătrați. Pielea este impenetrabilă pentru invadatori, cu excepţia cazului în care este deteriorată de răni, arsuri, mușcături sau de paraziți inteligenți specializați în săpături.

Stratul exterior, epiderma, este alcătuit din celule dure, ale căror straturi superioare sunt moarte și se elimină continuu. Este un mit comun faptul că praful de casă este făcut din piele moartă. De fapt, majoritatea straturilor exterioare ale pielii noastre se desprind la duș, lipsind acarienii de praful de casă de masa lor. Noile celule ale pielii se formează mult sub epidermă și au nevoie de o lună pentru a-și atinge destinația la suprafață. Chiar sub epidermă se află un strat gros, dermul, care conţine nervii și vasele de sânge, glandele sudoripare și foliculii de păr. Colagenul din derm conferă pielii rezistență și flexibilitate, dar, dacă este extins prea mult, ca în timpul sarcinii, acest strat se poate rupe, vergeturi. Sub dermă se află un strat de grăsime pentru izolare, precum și pentru producerea hormonilor și a vitaminei D atunci când pielea este expusă la lumina soarelui. Grăsimea are și alte consecințe nesperate asupra imunității, așa cum vom vedea în capitolul 20.

După cum au descoperit societățile de-a lungul istoriei, chiar și cele mai inexpugnabile castele au puncte slabe la punctele lor de acces. Stratul epitelial al pielii continuă fără întrerupere în cavitățile bucale, pulmonare, intestinale și urogenitale, care formează tuneluri uriașe, rămânând în afara corpului, topologic vorbind, deci expuse la tot felul de germeni din murdărie, alimente și aer. Suprafețele acestor pasaje interne sunt cunoscute

sub numele de mucoase, deoarece sunt căptușite cu molecule lungi și încâlcite care se pentru a forma un strat vâscos de mucus care reține microbii. Acestea sunt scăldate în fluide care conțin agenți antimicrobieni precum lizozima, o enzimă prezentă în salivă, precum și în lacrimi. O altă potențială slăbiciune defensivă este zona în care bariera este străpunsă de cele 5 milioane de foliculi de păr. Acestea sunt protejate o substanță uleioasă, acidă, numită sebum, care servește drept sigiliu și, în mod remarcabil, este ospitalieră pentru bacteriile comensale (prietenoase), dar împiedică tulpinile patogene, cum ar fi *Staphylococcus,* să se instaleze.

Suprafețele mucoase umede ale plămânilor, intestinelor și organelor de reproducere sunt o țintă ușoară pentru viruși și bacterii. Virușii cu transmitere sexuală, cum ar fi virusul papiloma uman (HPV), sunt specializați în eludarea imunității în "zona crepusculară" a mucoasei pielii, unde straturile exterioare dure ale pielii fac loc interiorului umed. Acestea pătrund prin răni mici, microtraume, atașându-se de proteinele pe suprafața celulelor.

Pielea noastră este ciudat de moale în comparație cu cea a altor vertebrate mai hirsute. Pielea păroasă este cu siguranță avantajoasă în ceea ce privește izolarea de frig, protecția abraziunilor și a soarelui arzător, motiv pentru care majoritatea creaturilor fără păr trăiesc fie sub pământ, fie în apă. Oamenii au glande care pot produce până la 12 litri de transpirație apoasă în fiecare zi, care se evaporă ușor pentru a ne răcori. Atunci când rudele noastre îndepărtate s-au mutat din păduri în , am făcut multe drumeții în soarele fierbinte pentru a căuta apă, plante comestibile și carnea necesară pentru creierul nostru mare, consumator de energie. Datorită capacității noastre de a transpira abundent într-o zi călduroasă, noi, sau cel puțin unii dintre noi, puteam întrece un cal la maraton *. Dar am rezolvat problema supraîncălzirii cu riscul de a ne face pielea sensibilă mai vulnerabilă la infecții. Fiecare glandă sudoripară este o oază colonizată de 100 000 de bacterii, tolerată în liniște, cu excepția adolescenței, când o avalanșă de hormoni stimulează producția de sebum, hrană pentru *Propionibacterium acnes*, care provoacă puncte negre inestetice; castelul nostru sancționează niște rulote itinerante în afara zidurilor sale, care se hrănesc cu resturi. Avantajele de a ne menține răcoroși prin faptul că suntem relativ lipsiți de

păr trebuie puse în balanță cu susceptibilitatea noastră la răni și infecții, deoarece pielea noastră este ușor de îndepărtat prin arsuri sau răni.

Cât de importantă este pielea intactă pentru prevenirea bolilor este ilustrată de cazul unui băiețel, Hassan, care în 2017 a avut o afecțiune deosebit de dureroasă.5 Afecțiunea sa, *epidermoliză buloasă joncțională*, este rezultatul unui defect la una dintre genele sale care codifică o proteină care leagă pielea de substratul său. Defecte în cel puțin optsprezece gene diferite pot da naștere acestei probleme, care afectează 1 din 20 000 de copii, în care vezicule dureroase acoperă pielea și membranele mucoase interne. Pielea lui Hassan era aproape complet distrusă și suferea de infecții bacteriene extinse. Din fericire, tatăl său a luat legătura cu un grup din Italia care lucra la noi terapii și care a folosit pielea lui Hassan pentru a cultiva celule stem, care au fost modificate cu un virus conținând o copie intactă a genei defecte. Puțin câte puțin, lui Hassan i s-au aplicat pete de piele de mărimea A4 până când bășicile sale au fost înlocuite cu piele netedă normală care exprima genele funcționale, astfel încât acesta să poată trăi o viață normală.

Departe de a fi un strat pasiv, inert, pielea este plină de celule importante ale sistemului imunitar, a căror sarcină este să se ocupe de orice organism infecțios care reușește să treacă de barieră. Unele celule imunitare rezidente în piele acționează ca niște santinele, prelevând orice antigen extern* și semnalând orice microb invadator celui mai apropiat nod limfatic. Epiderma este generos dotată cu aceste celule distinctive, descoperite în 1868 de un student la medicină în vârstă de douăzeci și unu de ani pe nume Paul Langerhans[1] Celulele Langerhans eponime aparțin unui grup de celule cunoscute sub numele de dendritice, din grecescul dendron care înseamnă copac, deoarece au un aspect distinctiv în formă de stea și tentacule lungi care sondează țesuturile. Cunoscute și sub denumirea de *celule prezentatoare de antigen*, ele prezintă bucăți de antigen altor celule imunitare, pentru a stimula un răspuns specific intrusului, după cum vom vedea mai târziu. Celulele dendritice sunt prezente sub straturile superficiale de barieră ale tuturor țesuturilor din organism, nu numai ale pielii.*

Cavaleri albi

Atunci când pielea noastră delicată este rănită, chiar și cu cea mai mică zgârietură, batalioanele de globule albe sunt alertate să se grăbească să se ocupe de daune. Orice organism care trebuie oprit înainte de a avea șansa de a crește și de a se diviza necontrolat. Sângele este ca un serviciu de urgență, conducând celulele de apărare la țesutul afectat. roșii, care transportă oxigenul vital, sunt mai numeroase decât celulele albe cu 600 la 1, astfel încât este ușor de înțeles de ce a durat mult timp până să ne dăm seama de importanța minorității incolore. Privind la microscop, ai putea fi iertat să crezi că cele câteva celule translucide din marea de roșu nu au nicio importanță, însă celulele roșii își îndeplinesc sarcinile în mod uniform, în timp ce există o mare varietate de celule albe cu diferite funcții specializate. În ciuda faptului că sunt mult depășite numeric de călătorii lor mai colorați, există totuși mii de celule albe în fiecare picătură de sânge și, atunci când apare o rană sau o infecție, acestea vin în ajutor în mai puțin de un minut; timpul mediu necesar unei celule pentru a circula complet o dată în jurul corpului.

Unele dintre cele mai mari celule albe, numite fagocite, mănâncă literalmente orice organism invadator care trece prin sistemul de apărare. Cele mai mari dintre acestea, macrofagele (mari mâncătoare), devorează și distrug orice microbi și resturi. Acestea sunt recrutate în principal din sânge în țesuturi, inclusiv în piele, unde sunt poziționate la intervale regulate. Macrofagele au fost descoperite de un savant rus excentric care lucra în Messina, pe insula Sicilia, în

1882. Uitându-se în microscopul său primitiv, Élie Metchnikoff a introdus spini minusculi de mandarin în larve de stea de mare și a fost uimit să vadă o armată de celule furioase la vârful spinilor, încercând să respingă intruziunea. El și-a dat seama că această forță curativă tăcută este întotdeauna pregătită, înghițind neobosită corpuri străine, înghițindu-le întregi, limitându-le într-o bulă infernală numită fagolizozom, unde sunt stropite cu acid și digerate cu enzime. Acest lucru părea atât de bizar încât a fost întâmpinat cu ironie de criticii lui Metchnikoff Specialistul de frunte Louis Pasteur, deși nu a fost convins la început, a fost în cele din urmă convertit și chiar l-a invitat pe irascibilul Metchnikoff să lucreze în laboratorul său din Paris.6,7

Nu este necesar un microscop pentru a vedea macrofagele la lucru, așa cum apar în filmele de pe YouTube. Cu ajutorul tehnicii time-lapse, acestea pot fi urmărite, precum Pac-Men demenți, în timp ce și ingerează mai multe bacterii în același timp. Macrofagele au și alte roluri importante, inclusiv repararea țesuturilor şi curățarea resturilor după terminarea infecției. Menajere zeloase, ele se ocupă de microbii intruși și elimină mizeria. Cu ajutorul tehnicilor moderne, este posibilă vizualizarea acestor celule la lucru pe o porțiune plană de piele de șoarece, printr-o tehnică numită microscopie multi-fotonică intravitală. Murmurele de celule, care strălucesc straniu, se mișcă ca niște fantome demențiale din desenele animate ale unui joc video. Trucul constă în etichetarea tipului de celulă ales prin marcarea acestuia cu o genă de meduză care produce proteina fluorescentă verde. În acest fel, celulele imunitare pot fi reprezentate dispuse în piele, pregătite să facă față oricărei incursiuni; înțepați pielea cu un ac și ele intră în rană. Macrofagele patrulează în toate țesuturile noastre, unde nu numai că înghit microbii, dar realizează și fapte remarcabile de vindecare și reparare. În creier, de exemplu, macrofagele numite celule microgliale repară și protejează neuronii și sunt implicate în eliminarea conexiunilor dintre aceștia. Macrofagele patrulează interiorul vaselor de sânge și sunt implicate în repararea și întreținerea acestora, dar, dimpotrivă, pot face parte din problemă blocajul este substanțial. În mod ciudat, acestea sunt, de asemenea, implicate în declanșarea bătăilor neregulate ale inimii, cunoscute sub numele de fibrilație atrială[8].

Fără macrofage, artiștii tatuatori ar fi dat faliment. Acele lor străpung stratul exterior, epidermic, al pielii și transportă cerneala în dermul inferior. Cerneala nedigerabilă este tratată ca un invadator străin și este aspirată de macrofagele din derm. Macrofagele dispeptice mor și rămân în piele dacă și până când tatuajul este îndepărtat cu laser. Grefați pielea unui șoarece tatuat pe fratele său nepătat, iar pigmentul este preluat de macrofagele acestuia, transferând imaginea exactă ca un Xerox biologic, pe măsură ce particulele eliberate de macrofagele dermice moarte sunt consumate din nou.9 Patologii care investighează cadavrele pot observa urme de celule imune negre provenind din pielea puternic tatuată. Celule negre similare au format urme în plămânii minerilor, mărturie a încercărilor sistemului imunitar de a face curățenie după atacul zilnic al carbonului.

Întrucât macrofagele lui Metchnikoff reușesc să mănânce doar o jumătate de duzină de bacterii la un loc, sunt necesare mai multe resurse pentru a distruge orice intruziune majoră. Alte celule capabile să-și și să-și mănânce prada sunt neutrofilele - câinii de atac ai sistemului imunitar. Neutrul se referă doar la aspectul lor atunci când sunt colorate, pentru că, dimpotrivă, aceste celule abundente sunt de scurtă durată și letale. Ele se îngrămădesc imediat în locul infectat, se pun pe treabă înghițind microbii și mor în câteva minute după ce au depus un atac curajos. Sacrificiul lor eroic produce puroi, conținutul mult detestat al coșurilor și furunculelor. Ca și în cazul macrofagelor, orice organism înghițit de neutrofile este eliminat în câteva minute. Odată intrați în neutrofile, microbii sunt atacați de peroxidul de hidrogen - puternicul înălbitor preferat de saloanele de coafură - iar enzimele digestive finalizează distrugerea lor. În sângele fiecăruia dintre noi circulă în prezent aproximativ 5 miliarde de neutroffle, dintre care jumătate se află în jurul gurii și gâtului pentru a se ocupa de orice contaminare ingerată. Și neutrofilele mai au o armă la dispoziție; o plasă de pește precum cea folosită de un *retiarius* roman care își prindea adversarul înainte de a-și folosi tridentul. Aceste *capcane extracelulare pentru neutrofle*, denumite în mod corespunzător NETS, sunt alcătuite din fire lungi și lipicioase de ADN cuplate cu enzime digestive și substanțe chimice pentru a elimina orice germeni prinși. Persoanele nefericite care au un număr scăzut de neutrofile sunt, pe bună dreptate, mai sensibile la infecții.

Dar cum rămâne cu virușii, care se ascund în celule, invizibili pentru fagocite? Un alt set de ucigași nemiloși este însărcinat cu exterminarea celulelor infectate înainte ca virusul să le poată transforma într-o fabrică. Printre acestea se numără așa-numitele celule *ucigașe naturale* - prescurtate în general NK -, asasini itineranți capabili să detecteze semnele revelatoare ale unei infecții interne prin detectarea modificărilor moleculelor de pe suprafața celulei. Rolul lor este de a identifica și elimina aceste celule infectate. Dar crima nu este luată ușor, iar celulele ucigașe naturale trebuie să fie precise în a decide care celulă țintă stresată, infectată sau canceroasă este o țintă și care trebuie lăsată în pace dacă totul este în regulă. Celulele T ucigașe fac o treabă similară prin detectarea fragmentelor de virus afișate pe suprafața celulei ca un fel de flacără de suferință; vom analiza celulele T într-un capitol separat.

Pe lângă aceste celule extrem de distructive, există o varietate uluitoare de alte tipuri de celule albe, fiecare jucând un rol diferit în apărare prin orchestrarea răspunsurilor la infecții. Principalele includ eozinofilele, bazofilele și mastocitele, specialiști în inflamație - un apel la arme pe care îl vom aborda în capitolul 5. Altele, celulele B, sunt responsabile de producerea anticorpilor. Iar trombocitele, mici fragmente de celule, sunt vitale pentru coagularea sângelui. Dar nu toate celulele T sunt implicate în ucidere; alte tipuri joacă o varietate de roluri, cum ar fi stimularea celulelor B pentru a produce anticorpi și reglarea răspunsurilor imunitare. Fiecare membru al armatei noastre în miniatură are un număr mic de roluri specifice.

Rata de uzură a celulelor din sânge este extrem de ridicată. În fiecare zi avem nevoie de 200 de miliarde de noi celule roșii, 10 miliarde de celule albe și 400 de miliarde de trombocite, consumând astfel o mare parte din resursele organismului. De unde provin toate aceste celule? În oasele noastre avem aproximativ 2,6 kg de măduvă, aproximativ greutatea a doi saci și jumătate de făină. Acesta este depozitul nostru de arme. Pentru o lungă perioadă de timp, rolul măduvei osoase în producerea celulelor din sânge a fost obscur: Medhi Tavassoli a scris: "Timp de secole, poeții, vindecătorii și filosofii au văzut și descris legătura strânsă dintre sânge și viață. Nu și măduva. Rolul său de pat germinativ al sângelui stătea ascuns, ca o sămânță în pământ."10 Celulele stem multipotente*din măduvă sunt sursa tuturor celulelor de muncă, atât roșii, cât și albe, din sânge. Ele se află în fruntea unei dinastii, a unei ierarhii, fondând generații după generații de familii de celule diferite. Problema furnizării numărului corect de celule pentru fiecare rol defensiv este rezolvată printr-un sistem ierarhic ingenios, fiecare ramură principală având sarcina de a furniza numărul corect de tipuri diferite de celule, fiecare dintre acestea continuând apoi să furnizeze ramurile inferioare.

Prima ramură din arborele genealogic al celulelor albe se împarte pentru a forma două linii principale: limfoidă și mieloidă. Linia limfoidă alimentează alte ramuri, inclusiv limfocitele B (aka celulele B), care vor produce anticorpi, și limfocitele T (aka celulele T), care ucid celulele infectate și mențin memoria imunitară, printre alte funcții esențiale. O a treia ramură a liniei limfoide include celulele ucigașe naturale și celulele

limfoide *înnăscute*, acestea din urmă nefiind menționate mai sus. Acestea tind să fie localizate în organe și țesuturi mai degrabă decât în circulație, unde sunt importante în stadiile incipiente ale unei infecții. Acestea sunt declanșate de prima respirație la naștere pentru a activa sistemul imunitar care protejează plămânii[11]. Linia mieloidă dă naștere mai multor alte tipuri de celule imunitare, inclusiv celulelor dendritice și monocitelor - celule mari din sânge care se transformă în macrofage atunci când intră în țesuturi.

Poate vă întrebați cum este posibil să identificați toate aceste tipuri diferite de celule albe din sânge. Anterior, principalele celule erau recunoscute după aspectul lor la microscop și după modul în care se colorau cu coloranți. În prezent, cercetătorii pot identifica fiecare tip celulă și neamul din care provine, prin analizarea proteinelor pe care le poartă pe suprafața sa. Fiecare dintre aceste proteine are un număr unic, de la CD1 până la CD371 aproximativ (CD înseamnă "cluster of differentiation" și nu are nimic de-a face cu compact discurile). De exemplu, toate celulele T ucigașe poartă pe suprafața lor molecula CD8, iar așa-numitele celule T "ajutătoare" poartă CD4.

Noi grupuri de celule cu seturi unice de proteine de suprafață sunt descoperite în mod continuu, însă fiecare dintre noi are un set standard al tuturor celulelor albe diferite. Mark Davis, un imunolog de la Stanford, a încercat să monitorizeze cât multe tipuri diferite de limfocite. El a considerat că gemenii ar trebui să aibă seturi identice de celule imunitare, deoarece au gene identice, la fel cum, dacă două computere execută același algoritm, ar trebui să ajungă la același rezultat. El a recrutat 210 seturi de gemeni cu vârste cuprinse între 8 și 82 de ani, a prelevat probe de sânge și a analizat diferitele proteine CD de pe celulele lor imunitare. În mod remarcabil, el a descoperit puține asemănări între celulele imunitare ale gemenilor, identificate prin combinațiile celor 317 proteine de suprafață. Pentru a explica acest lucru, el a argumentat că din viață, cum ar fi o gripă, au un efect dramatic asupra formării repertoriului nostru de celule imunitare. Pe măsură ce trecem prin viață, sistemele noastre imunitare sunt modelate în moduri complexe și individuale. Fiecare dintre noi are o armată unică de celule modelate nu numai de genele noastre, ci și, în mare , de experiențele noastre de viață, de infecții și vaccinări.12 Celulele noastre imunitare sunt produse în mod regulat de măduva osoasă, dar, odată intrate

în circulație, ele sunt modelate într-un caleidoscop de unități diferite, unice pentru fiecare dintre noi. Mai târziu vom analiza ce influențe afectează aceste procese, nu numai infecțiile și vaccinările, ci și factori mai subtili, precum alăptarea, alimentația, exercițiile fizice și stresul, care ne pot modela apărarea unică.

Controlul controlorilor

Trebuie să existe un mecanism de feedback care să controleze numărul de globule albe din sânge, altfel sângele nostru ar fi prea gros pentru ca inima să poată pompa. O creștere anormală a numărului de celule albe apare uneori în timpul unei infecții sau în cazul leucemiei - un cancer al celulelor albe din sânge. Leucemia acută, care crește cel mai rapid, provine din celule imature aflate la dezvoltării. În schimb, formele cronice, cu o creștere mai lentă, provin din celule indolente, mai în vârstă și mai bine . Cel mai frecvent tip de leucemie infantilă este leucemia limfoblastică acută, care rezultă din creșterea necontrolată a unei clone de celule B imature. Primele simptome sunt oboseala copilului și febra și infecțiile inexplicabile. Un test de sânge de rutină arată, în general, mult mai multe globule albe decât în mod normal, iar unele mai mari decât de obicei. În anii 1950, 1 din 2 000 de copii murea din cauza leucemiei limfoblastice acute. Astăzi, 90% dintre copiii afectați sunt vindecați, dar, din păcate, unele tratamente sunt toxice și au efecte secundare neplăcute.

Mel Greaves, un om de știință care vorbește liniștit la Institutul de Cercetare a Cancerului din Londra, și-a petrecut cariera studiind leucemia limfoblastică acută (LLA). Merită să explicăm cercetările sale, deoarece acestea fac legătura între cancer, imunitate și microbiom, care apar în alte părți ale . Greaves a descoperit că o parte din ADN-ul unui număr mic de copii este modificată printr-o mutație întâmplătoare, care crește riscul ca celulele B imature să crească excesiv și să dezvolte boala. 13 Unele dintre aceste mutații rezultă dintr-o translocație, o ruptură cromozomială, în care o genă care stimulează creșterea celulelor este fuzionată din greșeală cu o genă care o activează. Greaves a observat că, în cazul gemenilor identici, de multe ori doar unul a dezvoltat leucemie, deși amândoi aveau aceeași mutație rară, care a apărut la unul dintre gemeni în uter, dar a fost apoi împărtășită cu celălalt, deoarece au o circulație sanguină comună și o

singură placentă. De ce doar unul dintre gemeni ar putea dezvolta cancerul, deși au gene identice? Și mai ciudat este faptul că doar 1% dintre copiii născuți cu acest tip de mutație ajung să dezvolte boala. Răspunsul pare să fie că celulele cu mutația sunt inofensive până când are loc o a doua etapă, iar Greaves a sugerat că această a doua etapă declanșatoare este infecția din copilărie. O idee plauzibilă, dar mai există o întorsătură. Dacă sistemul imunitar al copilului este stimulat în anumite moduri, cum ar fi alăptarea și expunerea la alți copii, atunci există mai puține șanse de apariție a leucemiei. El a propus că expunerea la microbi benigni foarte devreme în viață este protectoare. Fără această expunere, sistemul imunitar reacționează exagerat la infecții, declanșând inflamații cronice, crescând șansele de a dezvolta leucemie pe măsură ce celulele se divid. Pentru a obține dovezi suplimentare ale acestui efect, echipa lui Greaves a comparat incidența acestei leucemii la copiii din pruncie, în primele luni de , unde ar fi fost expuși la infecții prin contact social, cu cea a copiilor crescuți acasă. Incidența a fost mai scăzută în grupul de îngrijire de zi. În concordanță cu acest lucru, leucemia este mai frecventă la copiii născuți pentru prima dată decât la frații lor. Aceste observații sunt interesante, dar până în prezent nu au fost dovedite. Alții au propus, cu puțin sprijin empiric, că creșterea leucemiei în viața modernă se datorează expunerii la orice, de la radiații ionizante, cabluri electrice, unde electromagnetice sau substanțe chimice produse de om. Așa cum a descoperit Davis, și vom vedea mai târziu în carte, expunerea la infecții contribuie la crearea unui sistem imunitar unic pentru fiecare dintre noi. Și, în mod contraintuitiv, expunerea timpurie la unii germeni ne poate proteja și de mai multe afecțiuni autoimune cronice și alergii. Ipoteza este că, pentru ca imunitatea noastră să funcționeze corect, ea beneficiază de condiționare, care poate apărea devreme în viață. În mod interesant, idei similare au fost susținute de persoane de la Great Ormond Street Hospital for Sick Children în 1922: Mai recent, Greaves și echipa sa au identificat microbiomul intestinal ca fiind principala expunere timpurie care pregătește sistemul imunitar și protejează LAL, ceea ce explică factorii sociali de risc, care sunt măsuri de substituție pentru dobândirea microbiomului foarte devreme în viață.[13]Aceasta sugerează, de asemenea, că forma comună de LAL infantilă poate fi prevenită prin introducerea unei forme de probiotice. Mai multe despre microbiom mai târziu.

Limfa: sistemul nostru de canale

După ce sunt eliberate din măduva osoasă, noile celule roșii și albe din sânge accesează capilarele în câteva minute și sunt dispersate rapid în întregul organism. Cum este posibil să se gestioneze și să se coordoneze funcțiile milioanelor de celule diferite, în lipsa unui organ unic care să servească drept cartier general? Un răspuns eficient la o infecție necesită cooperarea între diferite tipuri de celule, ceea ce pare imposibil în vârtejul de sânge circulant. Aici intervine sistemul limfatic - rețeaua subterană de peșteri și pasaje în care sunt coordonate activitățile comune ale celulelor albe. Sângele nostru roșu intens este romanțat în literatură, în timp ce limfa limpede nu se distinge prin comparație, dar nu este mai puțin importantă pentru imunitate.

"Glandele" limfatice sunt noduri de mărimea unui bob de rinichi, distribuite în tot corpul și conectate printr-o rețea complexă de canale. Celulele B și T se deplasează prin organism, trecând prin ganglionii limfatici, unde caută urme de infecție, apoi pleacă prin limfă pentru a se întoarce în sânge. În timpul unei infecții, celulele B care încep să producă anticorpi împotriva organismului infecțios formează o structură densă numită centru germinativ, o fabrică de limfocite, care poate fi văzută de noi ca o "glandă umflată". Aici, celulele B și T care au întâlnit același agent patogen interacționează și sunt îndemnate să se dividă și să se ajute reciproc să treacă la atac.

Avem peste 500 de ganglioni limfatici, plasați strategic tot corpul. Cei mai mulți dintre ei sunt chemați în acțiune doar atunci când există o infecție în localitate. De exemplu, o infecție la nivelul gâtului poate duce la umflarea și sensibilizarea ganglionilor de la nivelul gâtului, în timp ce o infecție la nivelul sânilor poate afecta ganglionii de la axilă. Amigdalele și adenoidele sunt, de asemenea, limfatici. Când eram copil, era aproape un ritual de trecere să mi se extirpe chirurgical acești ganglioni, pentru a trata amigdalita dureroasă și durerile de urechi persistente, o insultă făcută doar puțin mai plăcută de promisiunile de . Se credea că aceste organe erau inutile, o greșeală a generozității biologice, dar înțelepciunea îndepărtării lor este acum pusă sub semnul întrebării. Un studiu internațional recent a examinat 30 de ani de fișe medicale pentru fiecare dintre cei 1 189 061 de copii născuți între 1979 și 1999. Amigdalectomia aproape triplează riscul de boli respiratorii, inclusiv astm, și reduce răspunsul la vaccinurile orale, cum ar fi împotriva poliomielitei14.

La fel ca amigdalele și adenoidele, apendicele era considerat, de asemenea, o rămășiță inutilă a evoluției. Chiar și Charles Darwin a spus acest lucru. Nu face parte din sistemul limfatic, dar acum bănuim că are o funcție imunitară importantă, protejând împotriva infecțiilor intestinale prin promovarea creșterii bacteriilor sănătoase. Sper că nu este critică, deoarece a mea, ca și amigdalele, a fost îndepărtată. Orice infecție care are loc direct în sânge poate fi de splină, cel mai mare organ limfoid și, din câte știu eu, încă mai am una, deși un număr mic de copii se nasc fără, din cauza unei mutații genetice. Acești copii sunt mai sensibili la anumite infecții, dar, dacă afecțiunea lor este recunoscută la timppot fi protejați prin imunizare. În cazul în care splina se rupe în urma unui accident și trebuie îndepărtată, din fericire ficatul se ocupă de producerea globulelor roșii, iar limfatici se ocupă de infecții. Faptul că putem trăi fără splină este o dovadă a unui principiu important al apărării: dublarea funcțiilor critice.

Înainte se credea că odihna la pat era importantă pentru recuperarea după o intervenție chirurgicală, dar acum se recomandă să se facă mișcare cât mai curând posibil, altfel țesuturile se umflă și mușchii își pierd puterea. În mod critic, mișcarea este esențială pentru a se asigura că limfa curge, acționată de pârghia musculară. Spre deosebire de inimă, care poate împinge sângele la o viteză frenetică de 4 litri pe minut, limfa nu are o pompă dedicată. Rata de curgere a limfei este mai degrabă de 4 litri pe zi - un ritm liniștit, de barjă de canal.

Cei mai mari ganglioni limfatici din organism sunt asociați cu intestinele noastre. Deși găzduiesc o bună parte din celulele noastre imunitare, în mod tradițional știam mai puține despre ele decât știam despre sistemul imunitar din sânge, deoarece erau mai puțin accesibile pentru cercetare. Acum știm că intestinele noastre sunt cruciale pentru imunitatea noastră, deoarece găzduiesc trilioanele de pasageri microbieni, microbiota noastră. Un intestin sănătos reușește cumva

șiretlicul dificil de a ține la distanță germenii periculoși, încurajând în același timp creșterea organismelor prietenoase care ajută la condiționarea răspunsului nostru la sănătate și boală. De fapt, intestinul are un tip special de imunitate și reacționează la orice germeni rătăciți care se într-un mod eficient, dar evitând o inflamație prea mare.

Imunitate înnăscută versus imunitate adaptivă

Este greu de apreciat cât de inteligentă este imunitatea până când nu o studiem în profunzime. Sistemul nostru imunitar recunoaște și se apără împotriva oricăruia dintre trilioanele de microbi pe care îi întâlnim, chiar și împotriva celor pe care nu i-am mai văzut până acum. După cum vom vedea capitolele următoare, celule specializate circulă prin sânge și limfă, pregătite să se ocupe de orice microb care penetrează pielea și barierele mucoase. În ultimele decenii, am început să înțelegem aspecte ale apărării imunitare, de la moleculele implicate până la întregul individ. În trecut, accentul a fost pus în principal pe *sistemul imunitar adaptiv*, care învață cum să reacționeze la noi amenințări potențiale prin producerea de anticorpi în urma unei infecții sau a unei vaccinări. Imunitatea adaptivă are nevoie de timp pentru a se dezvolta în primul caz în care suntem expuși la un antigen nou, dar răspunsul este mai rapid la expunerile ulterioare. Cu alte cuvinte, imunitatea adaptivă are o "memorie" a confruntărilor anterioare. Imunitatea *înnăscută*, în schimb, se referă la apărarea noastră imediată, înnăscută. Timp de mulți ani, sistemul imunitar înnăscut a fost considerat de la sine înțeles, însă importanța sa a fost reexaminată în ultimele decenii. Sistemul înnăscut reacționează rapid la infecții și oprește majoritatea incursiunilor minore, dar apoi dă startul sistemului adaptiv atunci când războiul total este inevitabil. Următoarele capitole se concentrează pe sistemul înnăscut.

* https://www.cdc.gov/genomics/disease/primary_immunodeficiency.htm

* La capătul străzii mele din Cambridge se află un han numit Rose. În secolul al XVlll-lea, era nevoie de două zile pentru a ajunge de la Bell lnn din Londra la Rose, deoarece trebuiau să se oprească la fiecare 10-15 mile pentru a schimba caii. Întâmplător, acesta este motivul pentru care diligentele au fost echipate cu etaje și pentru care hanurile trăsuri sunt situate la o distanță convenabilă de 12 mile.

* la Covid-19, termenul "antigen" a intrat în uzul general. Un antigen este orice lucru, proteină, toxină sau altă substanță chimică, care induce un răspuns imun, în special producerea de anticorpi. O bucată de virus de care se leagă un anticorp este un antigen, de exemplu.

f Insuletele Langerhans, care produc insulină în pancreas, de asemenea numele.

* Stratul de barieră este epiderma în piele și epiteliul în organele interne.

* Celule stem hematopoietice pentru a conferi titlul complet.

3

Infanteria

Completare

Orice microb străin este imediat identificat și marcat de un set mare de proteine numit complement. Alte armate vaste de molecule mici se adună pentru a se alătura primei linii de atac.

Sângele nostru este inundat de un mic circ de proteine contorsioniste și acrobate care formează o linie constantă de apărare împotriva infecțiilor. Împreună, aceste proteine sunt denumite complement. În mod normal, nu suntem conștienți de ele, cu excepția cazului în care lipsește o componentă cheie, ca în cazul următor.

Barry Katsof, om de afaceri din Montreal, s-a trezit într-o zi obișnuită din mai 2001, și-a pus halatul și, pe jumătate adormit, s-a îndreptat spre baie. A ieșit din reverie cu un șoc când s-a uitat în jos și a văzut că urina lui avea culoarea vinului rosé. Speriat, a consultat urologi și specialiști în rinichi, dar aceștia nu au putut pune un diagnostic. În cele din urmă, un hematolog i-a spus lui Barry că are o afecțiune care îi pune viața în pericol și care afectează mai puțin de unul dintr-un milion dintre noi. Deranjanta nuanță roșie era cauzată de hemoglobinuria paroxistică nocturnă sau, pe scurt, PNH: hemoglobina care se scurgea din celulele roșii sparte îi umplea pipi. Este *nocturnă* deoarece, după opt ore de somn, urina este mai concentrată, prin urmare culoarea este mai vie. Urina roz nu este singura problemă a PNH: unii pacienți au nevoie de transfuzii de sânge bisăptămânale pentru a contracara anemia și coagularea sângelui. Barry suferea, de asemenea, de oboseală extremă și deseori nu reușea să termine cina fără să se culce. În 2008, un nou tratament de imunoterapie i-a redat energia și a dus o viață plină până la vârsta de 70 de ani.

Această poveste ilustrează efectele unui defect al uneia dintre numeroasele proteine diferite din sistemul de apărare complementar, care circulă zi și noapte în sângele nostru pentru a face față oricăror microbi străini. Componenta defectă, denumită factor de accelerare a descompunerii

(DAF), ne protejează în mod normal propriile celule, asigurându-se că numai microbii intruși sunt atacați. Acesta acționează prin distrugerea rapidă a oricărui complement dăunător celulelor noastre înainte ca acesta să aibă șansa de a acționa. Factorul DAF ineficient al lui Barry Katsof a permis celorlalte componente ale complementului să îi distrugă celulele roșii.

Descoperirea complementului

La scurt timp după descoperirea anticorpilor, cercetătorii au observat că altceva din partea lichidă a sângelui *completa* în mod misterios acțiunea acestora, de unde și numele. Orice ar fi fost, acesta putea fi distrus de căldură, deoarece atunci când un antiser* care conținea anticorpi împotriva anumitor bacterii a fost încălzit la 56°C, deși anticorpii continuau să se lege de bacterii și să le aglomereze, acestea nu au fost ucise. Inițial, s-a presupus că poate anticorpii înșiși erau sensibili la căldură, dar această explicație nu a fost valabilă, deoarece bacteriile continuau să se chiar dacă serul era încălzit.

Observația a rămas un mister până când un cercetător belgian, Jules Bordet, și-a îndreptat atenția asupra problemei. Abordarea lui Bordet a fost metodică, adesea în contradicție cu mentorul său volatil, Élie Metchnikoff, macrofagelor, pe care l-am întâlnit în capitolul anterior. Atunci când Bordet a tratat antiserul termic, a că, la fel ca și alții, bacteriile erau încă grupate de anticorpi, dar nu erau ucise. Apoi a făcut rost de un alt ser, un așa-numit *control negativ*, care conținea anticorpi care nu recunoșteau bacteriile în cauză. După cum era de așteptat, acest ser a fost ineficient: nu a grupat și nici nu a ucis bacteriile. Experimentul crucial, răsturnarea de situație pe care toți ceilalți cercetători au ratat-o, a constat în amestecarea acestui ser de control cu cel tratat termic. În mod miraculos, atât aglomerarea, cât și uciderea au fost restabilite de amestec. Bordet a demonstrat că ceva din serul de control *completa* efectul ucigaș al anticorpilor din serul tratat termic. Cu alte cuvinte, anticorpii erau capabili să aglomereze bacteriile, dar pentru a le ucide aveau nevoie de altceva care era sensibil la căldură, furnizat de serul de control. El a numit componenta misterioasă a serului alexină, cunoscută ulterior sub numele de complement. putea să vă amintiți

această anecdotă când coborâți în gara Bordet din Bruxelles, singura stație de metrou din lume care poartă numele unui imunolog, din câte știu eu.

De-a lungul deceniilor de studiu, complementul s-a dovedit a fi un amestec complex de peste 35 de proteine, produse de ficat. Compararea secvențelor genice care codifică proteinele complementului arată că acestea sunt în mare parte înrudite între ele, astfel încât trebuie să fi apărut printr-un proces iterativ de duplicare, modificare și reorientare a genelor de-a lungul evoluției. Cele mai primitive gene ale complementului au existat probabil deja în primele organisme pluricelulare, în urmă cu peste 650 de milioane de ani, la timp pentru ca dinozaurii și noi să avem acest sistem de apărare testat.

Tu și cu mine avem peste 10 quintilioane* de molecule de complement, care ne saturează în tăcere țesuturile într-o formă inactivă, gata să se unească pentru a ne apăra de orice incursiune, zi și noapte. Orice microb rătăcit în sânge declanșează transformarea proteinelor inerte ale complementului în formele lor active printr-o cascadă de reacții de clivare proteolitică. Cu alte cuvinte, o proteină a complementului activează o alta prin scindarea ei în două, apoi aceste bucăți activează alte proteine prin scindarea lor, și așa mai departe într-o reacție în lanț, o bombă atomică în miniatură. Odată pusă în mișcare, "cascada" de reacții în lanț pornește, marcând orice invadator microbian pentru distrugere. Modul său de acțiune este de a se lega chimic cu tot ce se află în calea sa. Poate face acest lucru cu impunitate, deoarece celulele și țesuturile noastre sunt acoperite cu proteine defensive, precum factorul de accelerare a descompunerii care era defect la Barry Katsof, astfel încât acestea sunt protejate de acțiunea sa. Fiecare celulă primește în permanență un praf ușor de proteină complementară care se lipește de orice corp străin, dar este îndepărtată de propriile noastre celule de către factori precum DAF.

Unii studenți consideră sistemul complement dificil de urmărit deoarece diferitele componente au nume și numere greu de reținut, însă nucleul complementului, principala sa activitate, este destul de simplu. Proteina cheie, numită C3, are o caracteristică neobișnuită care o face incredibil de puternică în atacarea organismelor invadatoare. În circulație, C3 este inofensivă și inactivă, dar în moleculă se află un declanșator cunoscut sub

numele de legătură de înaltă energie. Pentru a o activa, molecula C3 scindată constant în două părți: C3a și C3b. Componenta C3b se leagă imediat de orice se află în vecinătatea sa, doar pentru a fi îndepărtată de oricare dintre celulele noastre, după cum am menționat. Cu toate acestea, odată legat de un microb, are loc o reacție în lanț, în care alte componente ale complementului intră în acțiune, inducând formarea a mii de alte complexe în timp ce cascada intră în acțiune. Orice microb nefericit aflat în calea C3 este acoperit, urmând să fie devorat de anticorpi și de celule fagocitare precum macrofagele, care au pe suprafața lor receptori pentru a prinde eticheta C3. Natura are ca complementul să intre în acțiune devreme în viața noastră: este transferat sugarului în laptele matern, modelând compoziția gamei de organisme din microbiomul nostru și eliminând bacteriile dăunătoare2.

Proteina C3 funcționează și în alte moduri. A fost numită " elvețian" al complementului deoarece, pe lângă acoperirea microbilor pentru eliminarea de către fagocite, poate ucide celulele infectate prin recrutarea altor proteine ale complementului: C5, C6, C7, C8 și C9. Precum doagele unui butoi, aceste proteine se pentru a crea o gaură, *complexul de atac membranar*, perforând un por care străpunge membrana exterioară a intrusului, permițând scurgerea conținutului acestuia. Nimic nu este irosit în acest proces; miile de fragmente C3a scindate din C3 sunt un semnal de întărire pentru recrutarea mai multor celule fagocitare. Componenta complementului C5 este ținta anticorpilor monoclonali utilizați pentru tratarea bolii PNH, care acționează prin inhibarea scindării lui C5 în C5a și C5b, oprind complexul de atac al membranei, astfel încât Barry Katsof să poată dormi liniștit noaptea.

și alte modalități de scindare a C3 în C3a și C3b. Dacă sunteți spitalizat cu o suspiciune de infecție, unul dintre primele lucruri pe care le face medicul este să vă ia o probă de sânge, pentru a căuta anumite proteine-cheie. Dacă infecția s-a instalat, ficatul va secreta în sânge lectina de legare a mannozei și proteina C reactivă. Aceste așa-numite *proteine de fază acută* sunt produse în câteva minute după o infecție, iar cantitatea din sânge crește odată cu gradul de inflamație. Lectina de legare a mannozei se leagă de suprafața bacteriilor, iar proteina C reactivă se leagă de celulele moarte sau

muribunde, iar ambele molecule sunt stimulatori puternici ai scindării C3 atunci când găsesc o țintă.

Atunci când suprafața unui organism invadator este acoperită cu complement prin oricare dintre aceste diferite mijloace, acesta este o țintă pentru distrugere. Se spune că *este opsonizat*, cu alte cuvinte acoperit și marcat, gata să fie devorat.

Menținerea complementului sub control

Proteinele distructive precum C3 trebuie să fie controlate cu atenție, altfel ar putea provoca daune incalculabile țesuturilor sănătoase. Mai multe proteine din organismul nostru împiedică acțiunea letală a complementului oriunde, cu excepția suprafeței microbilor invadatori. După cum am văzut mai sus, factorul de accelerare a descompunerii, proteina care nu funcționa la Barry Katsof, se leagă de C3b și îl îndepărtează de propriile noastre celule. O altă proteină inhibă proteina complementului C1, iar persoanele cu o mutație în gena care codifică inhibitorul C1 suferă de atacuri alarmante de umflături la nivelul mâinilor, picioarelor și abdomenului, deoarece cascada complementului scapă de sub control. Această afecțiune este dificil de diagnosticat, iar unii medici nedumeriți își supun pacienții unor intervenții chirurgicale inutile în căutarea sursei durerii abdominale. Inhibitorul C1 face parte dintr-o familie de molecule numite serpine care reglează nu numai complementul, ci și inflamația și coagularea sângelui. Toate serpinele au o structură similară care a fost comparată cu o cursă de șoareci moleculară, deoarece o buclă a proteinei se învârte pentru a prinde și activa ținta, "momeala" sa.3

Gestionarea defectelor

Oricine deține o mașină modernă știe că, cu cât este mai complicată, cu atât există mai multe posibilități ca lucrurile să meargă prost. De asemenea, întrucât complementul cuprinde peste 35 de proteine diferite, există riscul ca unii dintre noi să aibă o mutație, un defect în cel puțin una dintre ele. Pentru a depăși acest risc, sistemul este extrem de redundant: în cazul în care o componentă lipsește sau este defectă, altceva intervine pentru a suplini lipsa. Este liniștitor să știm că sistemul imunitar este atât de

supraprotector și, ori de câte ori poate, se dublează. După cum am văzut în ultimul capitol, ne putem lipsi de adenoide, amigdale și apendice și totuși funcționăm perfect. Asemenea *ingineriei redundanței* în aplicații de la proiectarea aeronavelor la calculatoare, duplicarea componentelor critice crește fiabilitatea. Din acest motiv, probabil că nu detectăm decât aproximativ 10 % din tulburările de complement codificate în genele noastre. Pe lângă Barry Katsof, majoritatea trec neobservate, cu excepția unei susceptibilități ușor crescute la anumite tipuri de infecții. Uneori, genele imunitare defecte pot fi depistate la o persoană cu o susceptibilitate marcată la o anumită infecție (a se vedea caseta).

Cum se face legătura între o mutație genetică și o boală? Un grup din Paris condus de Jean-Laurent Casanova și Laurent Abel este specializat detectarea genelor imunitare[4]. Atunci când un copil susceptibil la un anumit tip de infecție se prezintă la clinica lor, cercetătorii secvențiază genomul cât mai multor membri ai familiei extinse. (In prezent, este posibilă secvențierea întregului genom al unei persoane - toate cele 3 miliarde de perechi de litere - în câteva zile pentru mai puțin de 1 000 de dolari). Prin compararea secvențelor rudelor care suferă de această afecțiune cu cele ale rudelor care nu suferă de această afecțiune, este posibil să se depisteze mutația vinovată și să se identifice proteina pentru care codifică gena. Uneori, modificarea unei singure litere din cod este suficientă pentru a compromite proteina codificată, pentru a o trunchia sau pentru a opri ei. Alte modificări în limbajul genelor pot fi mai subtile, în același mod în care, printr-o singură literă greșită în Biblie, "Să nu ucizi" poate deveni "Acum să ucizi".* Prin secvențierea extinsă a ADN-ului, Casanova, Abel și echipa lor au descoperit mutații genetice care cauzează o susceptibilitate crescută la tipul de bacterii care cauzează tuberculoza, la ciupercile care cauzează candidoza cronică și la viruși gripa. Confirmarea faptului că o anumită genă este responsabilă poate fi obținută uneori prin ștergerea deliberată a genei echivalente la un șoarece, denumită *knock-out*, sau prin mutarea acesteia, denumită *mutație knock-in*, și prin investigarea sistemului imunitar al șoarecelui respectiv.

O altă sarcină a complementului este de a elimina din sânge grupurile de anticorpi și antigeni. Majoritatea moleculelor de anticorpi au două brațe, astfel încât tind să formeze lanțuri de margarete, grupuri de proteine

înnodate, atunci când se leagă de antigenele lor, motiv pentru care Bordet putea vedea aglomerări de bacterii în eprubetele sale. În mod normal, componentele complementului sunt implicate în eliminarea acestor aglomerări în ficat sau splină, înainte ca acestea să devină prea mari și să rămână blocate în capilarele mici. Persoanele care produc doar cantități mici de proteine C1-C4 nu reușesc să le elimine și sunt mai predispuse la o afecțiune numită lupus eritematos sistemic, pe scurt lupus, denumit astfel din cauza erupției cutanate în formă de fluture de pe fața unor bolnavi, care se presupune că amintește de mușcătura unui lup. Cu toate acestea, nu numai fața este afectată de lupus; complexe mari de antigen și anticorpi tind să blocheze vasele mici din rinichi și articulații, disconfort și durere generală.

Ne putem descurca fără unele componente ale complementului, dar o deficiență de C3, deoarece este atât de centrală pentru funcția complementului, provoacă o incapacitate profundă de a elimina bacteriile. Bolnavii pot fi deosebit

de sensibili la infecțiile cu bacterii care formează puroi, cum ar fi *Staphylococcus* și *Streptococcus*. Ochii sunt o zonă deosebit de sensibilă la infecții. Degenerescența maculară legată de vârstă (AMD), una dintre principalele cauze de orbire la persoanele de peste 50 de ani, este legată de variații genetice ale genelor care codifică, printre altele, proteinele complementului. Depozitele galbene numite Drusen, care se formează în retina pacienților cu AMD, conțin concentrații mari de proteine complementare.

Complement: nu numai pentru apărare

În plus față de "elvețian" C3, multe alte proteine ale complementului contribuie la o gamă largă de proteine care par să fi fost reorientate de-a lungul evoluției noastre pentru alte sarcini. În acest sens, cercetătorii abia încep să analizeze legăturile dintre componentele sistemului imunitar și alte sisteme celulare, cum ar sistemul nostru nervos, după cum vom în capitolul 21.5

De exemplu, există dovezi că genele care codifică complementul C1q, C4 și alte proteine ale sistemului imunitar sunt implicate în unele cazuri de tulburări neuropsihiatrice cronice, cum ar fi schizofrenia.[6] Alte componente ale complementului par să fie necesare pentru protejarea neuronilor, precum și pentru plasarea și curățarea acestora în creierul în dezvoltare. Complementul poate contribui chiar la promovarea regenerării nervoase după leziuni și la eliminarea joncțiunilor neuronale pe măsură ce învățăm. Pe lângă faptul că circulă în organism în afara celulelor noastre, unele componente ale complementului reglează funcțiile din interiorul celulei[7]. Nimic nu este irosit, deoarece organismul utilizează aceste proteine în multiple moduri creative.

Alți apărători

În plus față de complement, alți războinici chimici necunoscuți alcătuiesc barierele noastre defensive. Pe piele, de exemplu, acizii grași - un tip de moleculă lipidică lungă și subțire prezentă în întreaga natură - ajută la protejarea împotriva bacteriilor nedorite. Iar pe suprafața celulelor care căptușesc mucoasa căilor respiratorii, mici proiecții asemănătoare unor degete, numite cili, bat continuu pentru a expulza microbii care conțin mucus și alte particule pe care le [1]. Iar pe suprafețele mucoaselor care căptușesc intestinul, nasul, ochii, tractul genital și gura, mici proteine antimicrobiene, numite defensine, ucid virușii, bacteriile și ciupercile pătrunzând în membranele lor, făcându-le să se umfle până când se sparg. În mod misterios, defensinele ucid selectiv agenții patogeni și lasă în pace organismele inofensive din piele. Acestea sunt fabricate sub formă de proteine inactive, mai lungi, care nu interacționează cu țesuturile , dar apoi sunt scindate pentru a crea ingredientele active care introduc și perturbă membranele microbiene. Pe măsură ce bacteriile câștigă rezistență la antibiotice, există speranța că defensinele ar putea fi exploatate în lupta noastră împotriva infecțiilor. În avantajul lor, acestea sunt ieftine și nu au efecte secundare toxice.

Un alt mod de a face față invadatorilor este de a-i păstra ca prizonieri de război, astfel încât aceștia să nu se poată răspândi. Alertată de infecția cu un virus, o celulă produce pe suprafața sa o proteină numită tetherin. Pentru a

scăpa, virusul se înfășoară într-o membrană a gazdei, dar tetherina, ca o sârmă ghimpată celulară, prinde virusul pe suprafața celulei.

Apărarea noastră imunitară nu doarme niciodată; trilioanele sale de molecule mici de infanterie, cum ar fi complementul și defensinele, patrulează constant, luptând cu orice microb rătăcitor. În continuare vom examina modul în care organismul detectează o infecție care necesită o sporită.

> * Serul componenta apoasă a sângelui care rămâne atunci când sângele se coagulează. Antiserul este serul unei persoane imunizate care conține anticorpi împotriva materialului (de exemplu, viruși, bacterii sau proteine care au fost utilizate pentru imunizare).

> * La fel ca mulți alți laureați ai premiului Nobel, Bordet nu a fost infailibil. El a criticat un microbiolog "autodidact", Felix d'Herelle, care a propus că bacteriile au viruși, denumiți bacteriofagi, afirmând că aceștia nu există. S-a dovedit că s-a înșelat. De altfel, viața și activitatea plină de culoare a lui d'Herelle au inspirat primul premiu Nobel american pentru literatură, romanul Arrowsmith al lui Sinclair Lewis, care la rândul său a inspirat oameni de știință laureați ai premiului Nobel, printre care James Watson și Sydney Brenner.

t Definiția unui quintilion diferă în funcție de țară. Este totuși un număr mare: un milion de milioane de milioane, sau 1 cu optsprezece zerouri în SUA.

1

Exodul 20:13.

* La pacienții cu fibroză chistică, mucusul devine lipicios, iar cilii nu îl pot propulsa afară din plămâni.

Detectarea unei amenințări

Recunoașterea imunității

Când ne gândim la sistemul imunitar, ne imaginăm anticorpi și celule circulând pentru a ataca organismele invadatoare. Însă, până la apariția acestor întăriri, majoritatea celulelor noastre individuale au mecanisme de rutină, intrinseci, pentru a identifica un atac și a se apăra împotriva acestuia. Dacă este infiltrată, fiecare celulă trimite semnale de stres pentru a alerta sistemul imunitar, precum și celulele învecinate. Numeroasele activități ale sistemului imunitar sunt coordonate de molecule circulante, numite citokine.

Potrivit lui Rudolf Virchow, marele "părinte al patologiei" prusac din secolul al XIX-lea: "Corpul este o stare celulară în care fiecare celulă este un cetățean și fiecare animal apare ca o sumă de unități vitale, fiecare dintre acestea purtând în sine caracteristicile complete ale vieții". Cu alte cuvinte, suntem comunități de celule, fiecare având propria agendă pe lângă contribuția sa la corpul politic, ca un sistem integrat de guvernare centrală și locală. Înainte de evoluția organismelor compuse din conglomerate de celule, viața cuprindea doar celule unice, care trăiau singure în mediul lor acvatic. Acestea trebuiau să se apere cu mult înainte de evoluția anticorpilor, a celulelor B și a celulelor T, care astăzi vin în ajutorul organismelor complexe. 1 Strămoșii noștri îndepărtați au evoluat ca o cooperativă de muncitori, fiecare celulă având un anumit grad de autonomie, precum un stup de albine sau o colonie de furnici. Multe dintre procesele noastre biochimice și de apărare au rămas controlate la nivelul celulei locale sau al țesutului, fără nicio cunoaștere din partea noastră, fără nicio direcție de la centru. Ca unități independente, celulele noastre comunică între ele și se supun regulilor stabilite prin consens, loialitatea lor fiind răsplătită prin protecția imunitar sistemic. Conform ideilor lui Virchow, fiecare celulă își are propriul sistem de apărare încorporat și, în acest sens, fiecare celulă este o celulă imunitară. Răspunsul la o leziune sau la o infecție devine o chestiune coordonată numai atunci întreaga

cooperativă este amenințată, iar celulele trimit semnale de alarmă pentru a alerta vecinii și întăririle.

O viziune reducționistă asupra compoziției noastre celulare este întărită de descoperirea că multe tipuri de celule pot fi cultivate independent în laborator pe o farfurie de plastic. Găsirea sursei potrivite de hrană, un lichid numit "mediu" cu săruri și alte substanțe, plus o doză de ser, de obicei sângele vitelor, a necesitat multe încercări și erori, iar primele linii de celule umane au fost cultivate abia anii 1950. În prezent, luăm de bună creșterea celulelor umane în culturi de țesuturi. La reflecție, este uimitor că putem fi supuși unei agriculturi intensive și că celulele noastre pot primi viață veșnică. Celulele Hela, provenite de la Henrietta Lacks, o mamă a cinci copii care a murit la vârsta de 31 de ani în 1951, au crescut atât de prolific de atunci încât ar putea înconjura Pământul de trei ori dacă ar fi așezate cap la cap.2 Hrana pentru celule este, de asemenea, hrană pentru bacterii și drojdii și, odată ce o cultură este contaminată, este dificil de salvat. Fără protecție din partea sistemului imunitar sau a antibioticelor, celulele sunt incredibil de vulnerabile. Noua frontieră în cultura de țesuturi este cultivarea de mini-organe, o procedură care necesită și mai multă pricepere și atenție. Aceste țesuturi sunt extrem de utile pentru cercetare și se propune ca, într-o zi, ele să fie utilizate pentru a înlocui părți din noi, componente care au devenit defecte sau , lucru deja realizat pentru unele forme de leucemie (capitolul 13).

Majoritatea celulelor poartă pe exterior o varietate de proteine care detectează microbii. Acest lucru este valabil în special celulele sistemului imunitar, cum ar fi macrofagele și celulele dendritice. Ideea este simplă: microbii au pe suprafețele lor molecule revelatoare pe care noi nu le avem pe ale noastre, astfel încât celulele noastre au proteine ca niște antene care aceste molecule și, atunci când le detectează, dau alarma pentru a activa imunitatea. Un termen general pentru o moleculă care este unică pentru microbi este un *model molecular asociat patogenului* sau PAMP pe scurt. Există peste o sută de proteine diferite dedicate detectării PAMP-urilor, pe care le numim *receptori de recunoaștere a tiparelor* sau PRRs pe scurt. Fiecare dintre celulele noastre are o selecție a acestor PRR-uri pe suprafața sa. Cei mai cunoscuți PRR sunt receptorii Toll-like, sau TLR.

Studenții mei sunt nedumeriți atunci când, pentru a le prezenta TLR, le arăt o imagine cu o umilă muscă a fructelor, *Drosophila*, o muscă care stă întinsă, doborâtă de infecție, cu o ciupercă târându-se pe tot corpul său. La prima vedere, o muscă pare să aibă prea puțin de-a face cu imunitatea umană. Dar aceasta nu este o muscă obișnuită. Ea are o mutație la nivelul unei gene cunoscute sub numele de *Toll.* La microscop, embrionii în curs de dezvoltare ai muștelor cu o genă Toll defectă au un aspect ciudat. Oamenii de știință germani care au descoperit această mutație au denumit gena *Toll* - ceea ce înseamnă "cool" - deoarece musca avea un aspect atât de diferit de cel normal, sau de ceea ce biologii numesc *tipul sălbatic*.3 Abia mai târziu s-a constatat că muștele adulte care se dezvoltă din acești embrioni sunt foarte sensibile la infecțiile cu ciuperci[4] Proteina controlată de gena Toll este responsabilă de activarea mecanismului care distruge ciupercile; fără aceasta, musca este vulnerabilă. Prin urmare, este cu atât mai interesant faptul că, atunci când secvența genei Toll a muștelor a fost încărcată într-un computer, s-a constatat că este similară cu cea a unor gene umane. În cea mai mare parte a existenței umane, nimeni nu a luat în considerare ideea că am putea fi înrudiți cu muștele, cu atât mai puțin cu maimuțele, dar ADN-ul nu minte. Multe dintre genele și proteinele noastre sunt foarte asemănătoare cu cele ale muștelor, chiar dacă ultimii noștri strămoși comuni au trăit acum un miliard de ani. Nu numai oamenii, ci și multe organisme, de la creveți la cai, folosesc molecule Toll similare pentru a-și activa apărarea. După cum v-ați putea aștepta, după o perioadă atât de lungă de evoluție există multe diferențe, dar funcțiile lor de bază sunt conservate. La muște (și la creveți), receptorul Toll recunoaște agentul patogen indirect printr-o altă proteină numită Spatzle, numită după un fel de tăiței germani cu care se aseamănă larvele de muște cu o genă Spatzle modificată. Oamenii au zece TLR-uri diferite, fiecare recunoscând un PAMP diferit pe o varietate de microbi. gene TLR chiar și în plante, care promovează rezistența la agenții patogeni specifici plantelor, cum ar fi virusul mozaicului tutunului.

Atunci când un TLR de la suprafața celulei recunoaște un PAMP, acesta transmite în interiorul celulei o serie de semnale care duc la eliberarea de mesaje chimice pentru a alerta alte celule cu privire la amenințare.5 Nu este suficient ca TLR să recunoască molecule aleatorii de pe microbi, trebuie să recunoască molecule de care microbii nu se pot lipsi și pe care nu le pot modifica decât cu prețul lor; altfel, prin mutarea genei care codifică PAMP,

microbii ar putea evita cu ușurință recunoașterea. De exemplu, TLR4 recunoaște o moleculă numită lipopolizaharidă, prescurtat LPS, pe suprafața unui grup important de bacterii comune numite Gram-negative*. Alte TLR sunt dedicate recunoașterii diferitelor structuri de carbohidrați, lipide și proteine de pe exteriorul bacteriilor, ciupercilor și paraziților. TLR5, de exemplu, recunoaște principalul constituent al flagelului, apendicele în formă de laț care propulsează bacteriile prin lichide. Pe parcursul evoluției noastre, se pare că am dobândit o colecție de TLR-uri utile, unele prin încrucișarea cu alți oameni antici (hominini), cum ar fi neanderthalienii sau denisovanii, oferindu-ne o rezistență mai bună la anumite infecții.6,7Oricine are un TLR defect poate fi în dezavantaj serios. De exemplu, unele persoane nefericite au o variantă TLR4 care le face mai predispuse la sepsis, în care infecția bacteriană se răspândește în sânge și sistemul imunitar reacționează exagerat, vasele de sânge se dilată și eliberează lichid în țesuturi, uneori cu consecințe catastrofale. Ocazional, stimularea TLR de către bacterii duce la inflamație cronică (subiectul capitolului următor).

Helicobacter pylori, bacteria în formă de S care se depune în mucoasa stomacului, provocând ulcere peptice, provoacă inflamații prin stimularea unor proteine precum TLR. La fel ca mulți alții din generația sa, tatăl meu suferea de astfel de ulcere și purta în buzunar tablete antiacide albe pentru a atenua durerea atunci când mânca altceva decât mâncăruri fade, cum ar fi budinca de orez. La acea vreme, cadrele medicale puneau ulcerele pe seama "nervilor", recomandând antiacidele ca măsură paliativă. Din fericire, tatăl meu nu a trebuit să fie supus unei intervenții chirurgicale pentru un ulcer perforat, ca unii dintre colegii săi, dar s-a născut prea devreme pentru a beneficia de descoperirile remarcabile ale doi cercetători din Perth, Australia de Vest, care cercetau cu sârguință intestinul uman. Patologul Robin Warren a observat *prezența H. pylori* în stomacurile bolnavilor de ulcer, iar Barry Marshall, un medic internist debutant, i s-a alăturat în ceea ce, la acea vreme, trebuie să fi părut un proiect obișnuit. Warren i-a dat lui Marshall o listă de pacienți care păreau să aibă niște bacterii cu aspect ciudat în stomac. Marshall a primit un indiciu vital că acestea ar putea fi cauza ulcerelor atunci când a văzut un pacient rus în vârstă de 80 de ani cu dureri și fără un diagnostic sigur, căruia i s-a administrat o doză de antibiotice și a fost trimis la plimbare. Două săptămâni mai târziu, bătrânul

s-a întors cu un zâmbet radiant, fără dureri pentru prima dată în ultimele luni. Marshall a suspectat o legătură între antibiotic, bacterii și ulcer, dar gastroenterologii au fost sceptici, la urma urmei toată lumea știa că ulcerele sunt cauzate de stres, așa? Când a încercat să cultive bacteriile, primele rezultate au fost dezamăgitoare, deoarece singurele bacterii care au crescut au fost cele comune, precum *Streptococcus*, iar culturile au fost aruncate după câteva zile. Numai după ce Marshall a lăsat culturile timp de aproximativ o săptămână, au unele bacterii cu creștere lentă. Experții au rămas încăpățânați să nu fie convinși de legătura dintre bacteria *H. pylori* și ulcer, chiar și atunci când li s-au arătat datele, iar lucrarea a rămas nepublicată pentru o vreme, editorii de reviste adulmecând cu dispreț. Marshall s-a adresat farmaceutice pentru o finanțare modestă în vederea continuării activității sale, iar răspunsul primit este unul cu care multe laboratoare mici trebuie să se obișnuiască: *fondurile sunt limitate, avem propriile noastre priorități*. La acea vreme, companiile făceau miliarde de dolari vânzând tablete antiacide. Fără să se descurajeze, într-o tradiție care amintește de alți remarcabili oameni de știință pionieri și îndrăzneți, Marshall a făcut un experiment eroic. A amestecat un cocktail cu *H. pylori* din intestinul unui pacient și l-a băut în mod deliberat. În sigur, a dezvoltat gastrită, precursorul ulcerului, iar biopsiile intestinului său au arătat că bacteria incriminată era *H. pylori*. El i-a spus soției sale ceea ce făcea doar în acel stadiu, pentru a nu putea fi descurajat și este de înțeles că ea nu a fost prea mulțumită. Spre ușurarea lui Marshall și a soției sale, o doză de antibiotice a eliminat infecția și ulcerul iminent.8 *H. pylori* rămâne în stomacurile a aproximativ jumătate din populația lumii, fără efecte negative, ceea ce demonstrează că relația noastră cu *H. pylori* nu este pur și simplu adversară, așa cum se credea la început[9]. Doar un număr mic de persoane cu *H. pylori* ajung să dezvolte cancer la stomac, iar lucrări recente au implicat și alte bacterii[10]. Ideile lui Marshall și Warren nu sunt încă pe deplin înțelese; cu toate acestea, ei au câștigat în cele din urmă Premiul Nobel pentru descoperirea lor. *H. pylori* rămâne un prim exemplu al legăturii dintre infecția bacteriană persistentă, inflamația cronică și durere.

Amenințări din interiorul celulei

Unii microbi, în special virușii pe care i-am menționat în capitolul 2, precum caii troieni, pot pătrunde în interiorul celulelor fără a declanșa

detectoarele externe de tip TLR. Pentru a răspunde la această situație, celulele produc, de asemenea, senzori care identifică infiltrații în interiorul celulei, detectați ca molecule străine în mijlocul tuturor celor familiare. De exemplu, ADN-ul din celulele noastre aparține nucleului, astfel încât orice ADN în citoplasmă poate indica un virus invadator, un intrus în casă. Detectarea prezenței ADN-ului într-un loc nepotrivit în celulă este sarcina unui grup specializat de molecule numite cGAS-STING.[11] În schimb, ARN-ul, care transportă o copie a informațiilor din ADN în nucleu, este localizat în citoplasmă, deoarece are rolul de a traduce genele în proteine. Cu toate acestea, ARN-ul din viruși prezintă diferențe foarte subtile față de ARN-ul uman, ceea ce îi permite să fie recunoscut în citoplasmă. Celula reacționează prin eliberarea de interferoni. Aceste proteine mici sunt produse rapid în momentul infecției și se leagă de receptorii de pe membranele celulelor adiacente. Recepția semnalului de alarmă instruiește celulele învecinate să își activeze genele de apărare și, în același timp, să trimită semnale de alarmă celulelor ucigașe itinerante. La fel ca virușii, unele bacterii pot pătrunde în celule, unde întâlnesc și ele sisteme dedicate distrugerii lor.

Cum este în interiorul unei celule? Imaginați-vă că vă puteți micșora până la dimensiunea unei proteine. În interiorul celulei v-ați afla într-o metropolă a cartierelor care se ceartă, cu totul diferită de reprezentările mărețe, de tip catedrală, din animate. Fabricile se adună și se desființează, mașinile vâjâie, bobinele se desfac, benzile transportoare trec pe lângă ele, structurile apar și dispar. Acest mediu înghesuit este o supă vâscoasă de molecule care se ciocnesc. Globuri uriașe de proteine, ribozomii, citesc moleculele de ARN mesager, selectează aminoacizii și îi pentru a forma proteine cu până la 200 de legături pe minut. Trenurile tubulare moleculare trec în viteză, pline de pasageri. Cumva, numeroasele părți conflictuale, care cooperează, se așează într-un sistem local care funcționează: New York-ul redus la dimensiunea unui vârf de ac. Fiecare celulă este un mic atelier, o minune a ingineriei biologice.

Multe alte proteine celulare în afară de TLR și moleculele cGAS-STING sunt dedicate detectării microbilor invadatori. Un grup, denumit TRIM, se concentrează asupra virușilor infectanți imediat intră în celulă și înainte ca aceștia să își scoată învelișul proteic. TRIM5a, de exemplu, recunoaște

formele revelatoare ale proteinelor din învelișul viral și se apucă să degradeze virusul. Acesta funcționează la maimuțele rhesus pentru a contracara infecția cu retrovirusul maimuțelor înrudit cu HIV-1 uman, virusul care provoacă SIDA la om. Din păcate, din cauza unei mici diferențe, TRIM5a uman nu ne protejează de HIV-1. Fără această lovitură de ghinion evolutiv, poate că am fi putut evita criza SIDA. Din câte știm, este posibil ca TRIM5a să se fi dezvoltat pentru a combate alți viruși în trecutul nostru străvechi, dar, din păcate, nu și HIV-1, un virus pe care l-am dobândit abia la mijlocul secolului al XX-lea în urma contactului strâns cu cimpanzeii. Așa cum am învățat în timpul pandemiei Covid-19, unele dintre cele mai devastatoare boli ale noastre sunt dobândite de la alte specii.

Una dintre cele mai interesante proteine din familia TRIM, TRIM21, utilizează o strategie unică pentru a detecta virușii invadatori: se leagă de capetele anticorpilor care sunt ei înșiși legați de componentele virusului.12 fost descoperită întâmplător când cercetătorii au observat că TRIM21, o proteină din interiorul celulelor, se lega puternic de mulți anticorpi diferiți. De ce ar trebui să se întâmple acest lucru când anticorpii circulă liber în sânge *în afara* celulei? Ei nu ar trebui să vadă niciodată TRIM21 în interiorul celulelor. În cele din urmă, folosind o tehnică numită cristalografie cu raze X, am putut vedea că TRIM21 se leagă de așa-numita *regiune constantă* a anticorpilor, nu de capătul care leagă virusul. În urma acestei descoperiri, s-a realizat că, în timpul unei infecții, unii viruși, legați de anticorpi în afara celulei, reușesc să-și croiască drum prin membrana externă a celulei. Când intră celulă, TRIM21 recunoaște imediat anticorpul legat și declanșează degradarea atât a anticorpului, cât și a încărcăturii virusului atașat. Această descoperire revoluționară a condus la un nou mod de gândire cu privire la modul în care funcționează anticorpii și la modul în care proteina TRIM21 poate fi exploatată pentru a dezvolta noi terapii.13

Rezolvarea structurilor proteinelor prin cristalografie cu raze X este, după părerea mea, unul dintre cele mai mari progrese intelectuale și tehnologice ale secolului XX. În 1913, William și Lawrence Bragg, tată și fiu, au dezvoltat această metodă aplicând mai întâi un fascicul de raze X pe cristale de sare. Cristalele au împărțit fasciculul în diferite raze care au fost detectate ca pete pe o placă fotografică. Braggii și-au dat seama că modelul de pete obținut era legat de pozițiile atomilor din cristal și au dezvoltat

formule matematice pentru a determina, pornind la model, structura cristalului de sare în sine. După ani de perfecționare, această metodă a fost utilizată pentru a determina structurile complexe ale unor proteine mici, precum și structura în dublu helix a ADN-ului. În prezent, aproape orice proteină pură poate fi forțată să formeze cristale, iar structura sa atomică poate fi determinată prin cristalografie cu raze X.

Jürg Tschopp, cercetător și campion la schi, din Basel, Elveția, a descoperit încă un set de alarme moleculare în interiorul celulelor. Tschopp a descoperit în interiorul celulei un set de proteine pe care le-a denumit inflammasom, detectoare ale prezenței unor elemente precum ADN-ul virușilor și toxinele bacteriene. Asamblarea structurii inflammasomului depinde de reunirea mai multor proteine ca răspuns la mai multe semnale de alarmă diferite. Unele dintre aceste semnale sunt eliberate de celulele deteriorate; ele însele nu sunt străine, dar sunt utilizate ca indicator al perturbării din interiorul celulei. Acestea includ, de exemplu, cristale formate din concentrații ridicate de colesterol sau pur și simplu acumulări anormale de constituenți celulari normali. Aceste molecule sunt denumite *alarmine* și sunt produse de celulele amenințate, fiind, după cum indică și numele lor, alarmele de fum ale celulei.

Nu este clar de ce, dar inflammasomii se dovedesc a fi implicați într-o serie de boli, dintre care una este guta. Ca și ulcerul gastric, cauza acestei afecțiuni comune și dureroase a făcut obiectul multor speculații eronate. În 2640 î.Hr., egiptenii au recunoscut afecțiunea ca *podagra*, guta acută a degetului mare de la picior, la fel ca Hippocrate în secolul al V-lea d.Hr., care a numit-o "boala care nu permite mersul". El a făcut legătura între gută și un stil de viață excesiv: *artrita bogaților*, spre deosebire de reumatism, *artrita săracilor*. Thomas Sydenham, celebrul medic englez care a fost el însuși o victimă a gutei, a descris-o cu claritate:

Pacientul se culcă și doarme liniștit până în jurul orei două dimineața, când este trezit de o durere care afectează de obicei degetul mare, dar uneori și călcâiul, gamba sau glezna. Durerea seamănă cu cea a unui os dislocat ... și este imediat urmată de o stare de frisoane, tremurături și o ușoară febră ... durerea ... care este ușoară la început ... devine treptat mai violentă cu

fiecare oră ... atât de dureroasă încât nu suportă greutatea hainelor și nici zguduirea camerei de către o persoană care se plimbă cu viteză în ea.14

Ouch. Guta, *boala regilor*, a fost percepută de unii ca fiind dezirabilă din punct de vedere social, un semn al statutului, asociată fiind cu excesul. Ciudat cum ceva atât de dureros poate fi o insignă de onoare, dar chiar și sifilisul era atât de apreciat în Parisul *Belle Époque* ; greu de crezut, dar așa-numita *boală franceză* era un apelativ șic pentru scriitori și artiști. O dietă bogată în carne și fructe de mare, cu multă bere, predispune la gută, determinând formarea și depunerea cristalelor de acid uric în articulații și tendoane, iar cristalele se desprind stimulează inflammasomii din macrofage. De ce sunt afectate cel mai frecvent picioarele? Temperaturile scăzute favorizează cristalelor, ceea ce poate fi o parte a explicației. Din fericire, un atac de gută se rezolvă de obicei după o săptămână, împreună cu o schimbare a regimului alimentar, deși poate deveni cronic. Aceasta afectează până la 2 % din populația occidentală, mai mulți bărbați decât femei, și este în creștere în alte părți ca răspuns la bogăție.

Dacă nu pot fi salvate, celulele se retrag cu grație

După cum am spus, aceste mecanisme de apărare împotriva infecțiilor sau a daunelor interne sunt comune majorității celulelor și, de fapt, fiecare are propriul său sistem de apărare imunitar în miniatură. Dar ce se întâmplă dacă celula este deteriorată iremediabil? În acest caz, ea este condamnată la moarte, astfel să nu mai poată susține creșterea organismului infecțios. Pentru noi, conceptul de moarte evocă emoții morbide, însă pentru o celulă moartea este o chestiune necesară, banală. Peste 10 miliarde de celule din corpul uman mor în fiecare zi, echivalentul a mai mult decât greutatea unui corp întreg în fiecare an. Într-un proces de sinucidere, cunoscut sub numele de apoptoză sau moarte celulară programată, celula implodează, eliberând cât mai puțin din conținutul său, pentru a nu stârni inflamații. Această moarte reglementată, în care conținutul celulei este reciclat cu atenție, poate fi inițiată din interior, atunci când o celulă devine stresată sau redundantă, sau din exterior, atunci când celula trimite un semnal *"te rog, omoară-mă "* către celulele ucigașe naturale, care îi induc apoptoza. Alternativ, celulele natural killer pot lansa o bombă: un granule care conține o proteină numită perforină, care face găuri în membrana celulei țintă. Enzimele care

degradează proteinele, cunoscute sub numele de granzime, se scurg din celulele ucigașe naturale prin orificii și intră în celula țintă pentru a iniția apoptoza și a distruge celula înainte ca virusul să se reproducă.

Indiferent de modul în care are loc, apoptoza implică inducerea de enzime care degradează conținutul celulei într-un mod atent gestionat. Acest mod blând de a muri, sinuciderea asistată, este esențial nu numai în infecție, ci și în reglarea creșterii țesuturilor. Mâna unui bebeluș, de exemplu, este sculptată în embrionul în curs de dezvoltare prin mai întâi a unei forme aproximative de mănușă, apoi prin eliminarea celulelor nedorite prin apoptoză pentru a crea degete individuale.

Dacă apoptoza este echivalentul celular al calmului din Dignitas, o altă formă de moarte celulară este, în schimb, dezordonată, nereglementată: tipul care apare dacă ți-ai arde pielea pe aragaz și o foaie întreagă de corpuri celulare moarte carbonizate s-ar desprinde. Acest tip de dispariție distructivă, sau *necroză*, are ca rezultat conținutului celular, declanșând inflamația, iar mizeria rezultată este eliminată de celulele fagocitare precum macrofagele. Dacă sunteți suficient de nefericit încât să suferiți o arsură sau o rană gravă, veți avea o idee despre durerea provocată de dezlănțuirea iadului - inflamația discutată în capitolul următor.

Pe scurt, prin producerea unei game largi de molecule în interiorul și în afara celulelor noastre, suntem programați să detectăm și să tratăm în mod obișnuit majoritatea organismelor infecțioase. Celulele infectate semnale de primejdie primilor respondenți: suite de celule și molecule ale sistemului imunitar înnăscut, care se ocupă în mod constant de orice organism rătăcit în gură, în plămâni, pe piele sau pe tractul urinar. Interacționăm zilnic cu persoane care răspândesc organisme infecțioase fără să , de cele mai multe ori, deoarece sistemul nostru înnăscut se descotorosește de microbul ciudat fără ca noi să fim conștienți. Iar noi nu suntem conștienți de această dramă cotidiană care are loc în interiorul nostru.

* Se numesc astfel deoarece se colorează negativ cu un colorant dezvoltat de un bacteriolog danez, Hans Christian Gram.

Să înceapă bătălia

Inflamația

Infecția și leziunea sunt detectate rapid, inițiind o cascadă de reacții imune dramatice pentru a reduce, repara și vindeca. Durerea provocată de inflamație ne reamintește, fără , natura calamitoasă a daunelor. Odată rezolvată, calmul se restabilește în mod miraculos, însă, ocazional, inflamația este cauza unei suferințe cronice.

capitolele anterioare am abordat unele dintre elementele de bază ale apărării imunitare, proteinele și celulele care sunt în permanență în așteptare. Odată ce se produce o încălcare gravă a barierelor cutanate sau mucoase, aceasta este tratată ca o urgență și are loc un răspuns rapid pentru a preveni alte daune, pentru a stopa pierderea de sânge și pentru a pune în acțiune o panoplie de celule și molecule imunitare.

Învățăm consecințele dureroase ale unui genunchi lovit și zgâriat devreme în viață. Părinții noștri ne asigură că ceea ce pare și se simte ca un dezastru major se va termina cu bine. Ei știu acest lucru din propria lor experiență și probabil că nu se gândesc să se minuneze de ceea ce se întâmplă sub piele. Aproape imediat, amenințarea unei infecții provocate de o rană stârnește un val de activitate imunitară cunoscut sub numele de răspuns inflamator acut*, care* aproape la propriu pune pe sistemul imunitar. Organismele invadatoare sunt înghesuite rapid într-o grămadă de celule și substanțe chimice, pentru a localiza leziunile, pentru a opri răspândirea infecției și pentru a începe vindecarea. Aplicăm un plasture adeziv și, în câteva săptămâni, are loc un miracol de inginerie tisulară. În afară de o cicatrice, o amintire a unei bătălii câștigate, suntem refăcuți. Pe măsură ce durerea dispare, ne viața și nu ne mai gândim la acest miracol al reconstrucției. Cu toate acestea, am fi uimiți dacă am putea vedea ce se întâmplă; în interiorul rănii umflate, un cazan de lichid și celule este refăcut în țesut roz proaspăt, o replică aproape exactă a ceea ce a fost înainte.

Inflamația este un răspuns intim coordonat care permite moleculelor și celulelor din fluxul sanguin să se îndrepte spre locul infecției și al leziunii. După cum învață fiecare student la medicină, inflamația (în latină *inflammare*, focul) are patru caracteristici clasice: calor (căldură), dolor (durere), rubor (roșeață) și tumor (umflătură), recunoscute pentru prima dată de un tânăr roman, Aulus Cornelius Celsus, care a scris opt tomuri autoritare despre medicină. O altă caracteristică, pierderea funcției, a fost adăugată mai târziu și este în general atribuită lui Galen, medicul și chirurgul împăratului roman Marcus Aurelius. Aceste simptome, familiare pentru noi toți, indică faptul că sistemul nostru de apărare a intrat în acțiune. Să examinăm pe rând fiecare dintre caracteristicile inflamației și să vedem care este legătura lor cu imunitatea.

Durere

Durerea este una dintre cele mai intrigante caracteristici ale inflamației, responsabilă de multe suferințe. S-a propus ca toată durerea să se datoreze inflamației, astfel încât este esențială pentru înțelegerea modului în care organismul percepe o amenințare. Aproape toți suferim uneori de durere, unii dintre noi teribil. Dar ce este durerea și cum ne ajută ea să ne apărăm? Asociația Internațională pentru Studiul Durerii a însărcinat un grup de lucru în 2019 să definească durerea. Comisia s-a pronunțat că aceasta este: "o experiență senzorială și emoțională neplăcută asociată cu deteriorarea reală sau potențială a țesuturilor sau descrisă în termeni de astfel de deteriorare". Asta este ceea ce simțim? Cincisprezece rânduri de note de însoțire au evidențiat dificultatea de a defini această experiență subiectivă misterioasă. După multe deliberări, grupul de lucru a propus o definiție nouă, îmbunătățită: "o experiență senzorială și emoțională aversivă cauzată de obicei de o leziune reală sau potențială sau care seamănă cu aceasta". Nu sunt sigur că acest lucru clarifică ceva. Aproape toți știm ce este durerea, dar, în același mod în care nu putem fi siguri dacă alții văd culoarea roșie la fel ca noi, nimeni nu poate simți durerea altcuiva. De asemenea, habar nu avem dacă durerea pe care o raportează cineva, în absența unei leziuni tisulare, este *de bună credință* sau dacă îi place doar să se plângă. Se pare că până și peștii simt durere, dar nu pot țipa și, din câte știm, milioane de pești se zbat în agonie în calele navelor fabrică. 1 Majoritatea vertebratelor au

receptori ai durerii, numiți *nociceptori*, dar este foarte dificil să dacă și cum simt durerea alte specii.

Cuvântul *durere* provine din latinescul *poena*, care înseamnă sancțiune sau pedeapsă, ceea ce este extrem de potrivit. În teorie, durerea acută a inflamației ne împiedică să mai facem mișcări nepotrivite până când zona afectată se vindecă. Durerea ne reamintește, fără echivoc, să evităm orice presiune, oricât de mică, asupra rănii care pulsează. Putem fi incapacitați pentru o perioadă de timp, oricât de mult ne-ar displăcea să nu putem practica sportul nostru preferat sau, în cel mai rău caz, pur și simplu să ne mișcăm, până la recuperarea completă. După cum a subliniat Patrick Wall, un neurolog britanic, în cartea sa *Pain: The Science of Suffering (Durere: știința suferinței*), durerea este mult mai mult decât ilustrația clasică din manuale a unui răspuns reflex, mâna care se retrage din fața unui foc. Nu ne putem lipsi de tipul "bun" de durere, fie că este vorba de un deget de la picior sau de un picior rupt. Este un mecanism de avertizare, conservat de-a lungul evoluției, care ne avertizează cu privire la pericole și la deteriorarea potențială a țesuturilor.

Există apoi un tip "rău" de durere, în care mecanismul de detectare a durerii a fost activat eronat sau pur și simplu supraactivat. Până la o cincime dintre noi suferă de acest tip de durere chinuitoare, chinuitoare, sâcâitoare, cronică, care poate rămâne nediagnosticată, dar este adesea asociată cu autoimunitatea, după cum vom vedea în capitolul 11. Mai sunt multe lucruri pe care nu le știm despre neuronii care conțin așa-numitul "nociceptor" sensibil la durere. Ei inervează organele interne, inclusiv intestinul, unde par să aibă un efect calmant, influențând microbiota intestinală și detectând orice lucru dăunător. De asemenea, acestea pot fi un factor de disconfort asociat colitei[2].

Unii oameni nu simt nicio durere. Ați putea crede că sunt norocoși. Aproximativ unul dintr-un milion dintre noi se naște cu acest aparent avantaj. Dar nu sunt numai vești bune, deoarece, din păcate, persoanele din această categorie acumulează multe răni autoprovocate, adesea care scurtează viața, de la simpla mușcătură a buzelor sau a limbii, până la picioare rupte de la sărituri neînfricate de pe clădiri înalte. În acest sens, durerea este protectoare. George van Ness Dearborn, un pionier al testului

Rorschach cu pete de cerneală pentru analiza personalității, a documentat pentru prima dată un bărbat "obișnuit" în vârstă de cincizeci de ani care și-a tăiat genunchiul cu un topor și s-a împușcat cu un pistol, fără nicio reacție aparentă, deși nu este clar cum a trăit suficient de mult pentru a realiza aceste fapte3. Acum, nouăzeci de ani mai târziu, a fost identificată o genă cauzală într-o familie remarcabilă, insensibilă la durere, originară din nordul Pakistanului[4]. Unul dintre cercetătorii care au identificat această familie, profesorul Geoff Woods, care lucrează la spitalul Addenbrookes din Cambridge, afirmă că "capacitatea de a simți durerea este esențială pentru autoconservarea noastră, însă înțelegem mult mai multe despre durerea excesivă despre lipsa percepției durerii"[5]. Din studiul altor familii fără durere, puținele gene ale durerii descoperite până în prezent afectează toate nociceptorii într-un fel sau altul. În funcție de mutație, durerea este percepută în unele cazuri doar ca un disconfort ușor, iar în altele, nu există nicio senzație.

Letizia Marsili și-a fracturat umărul la schi împreună cu sora ei în Trentino, Italia, dar, deoarece a simțit doar o durere trecătoare, care apoi a dispărut, continuat să coboare pe pârtii, urmată de o saună relaxantă. Și-a dat seama că ceva nu este în regulă abia atunci când, la cină, tot scăpa tacâmurile! Reflectând, Marsili a putut povesti mai multe incidente din copilărie, când a scăpat de răni de care majoritatea dintre noi s-ar fi . Mult mai târziu, din întâmplare, a lucrat împreună cu Anna-Maria Aloisi, cercetătoare în domeniul durerii la Universitatea din Siena, care a observat că Marsili, care purta o rochie cu mânecă scurtă și avea gleznele goale, părea insensibilă la vântul rece. Aloisi a convins-o să se supună unor teste de durere. Atunci când i-a injectat în braț capsaicină, substanța chimică care dă ardei iute, Marsili a simțit o durere acută, ca majoritatea dintre noi, dar aceasta s-a diminuat rapid și nu a făcut loc senzației mai persistente care face să căutăm paracetamolul. După cum s-a dovedit, familia Letiziei, mama, sora și fiii ei, toți împărtășeau insensibilitatea la durerea prelungită. După câțiva ani de cercetare, gena asociată cu sensibilitatea tranzitorie la durere în familie a fost depistată și secvențiată. Mutația era într-o genă numită ZFHX2, iar afecțiunea pe care o produce este cunoscută acum sub numele de sindromul Marsili. ZFHX2 pare a fi un regulator al altor gene, inclusiv al unora deja cunoscute ca fiind implicate în durere. Inițial, s-a crezut că afecțiunea Letiziei este specifică familiei sale, dar, de când știrea despre trăsătura

remarcabilă a familiei a fost preluată de mass-media, au apărut numeroase comentarii pe internet, câteva de la persoane care susțin că au o insensibilitate similară și multe altele care suferă de durere continuă, cronică și debilitantă, în speranța că descoperirile vor conduce la medicamente de ameliorare6 . Acum, în urma acestei cercetări, ar putea apărea și altele.

Oamenii fără durere sunt intriganți, fie și numai pentru că nu ne putem imagina cum ne-am descurca noi înșine cu presupusa plăcere a unei vieți fără durere. Indiferent la ce , durerea este ciudată[7]. Lorimer Moseley, de la Universitatea din Australia de Sud, studiază persoanele care suferă de fibromialgie, adică dureri constante "în tot corpul", la persoane care nu au nicio leziune vizibilă[8]. Moseley crede că majoritatea ideilor pe care le aveam despre durere acum treizeci de ani pot fi reinterpretate în prezent. Atunci când apare o leziune, senzorii din partea afectată a corpului detectează ceva anormal, dar creierul integrează și prelucrează informațiile împreună cu o serie de detalii provenite de la celelalte simțuri. Durerea pe termen lung în urma unei inflamații poate deveni inadaptată: un fel de sensibilizare crescută disproporționată în raport cu leziunile tisulare, cu o valoare redusă pentru evitarea altor leziuni. Apoi, durerea este *subiectivă*, în sensul că depinde circumstanțe și de starea psihică. Poate că acesta este motivul pentru care soldații care necesită amputare în momentul în care sunt răniți simt puțină durere până când își dau seama de amploarea nenorocirii lor[9]. În lumina experienței indivizilor fără durere, nu putem să nu ne gândim că scopul acesteia este doar de a împiedica mișcarea și de a ajuta la imunitate sau la vindecare, dacă aceasta este într-adevăr ceea ce face. Poate este de a ne relegă într-un spațiu sigur, înapoi în peșteră, până când nu mai suntem vulnerabili. Poate fi, de asemenea, un memento puternic pentru a evita activitățile periculoase în viitor.

Căldură

Țesutul infectat sau vânăt se simte cald la atingere, calor, deoarece sângele curge spre zona afectată. Vasele mici de sânge devin mai largi, *se dilată*, pentru a grăbi echipajele de urgență ale celulelor imunitare către locul în care se strigă după ajutor. De asemenea, se crede în general că creșterea temperaturii corpului, asociată cu febra, este un răspuns de autoapărare care

limitează creșterea microorganismelor patogene. În mod normal, ne menținem temperatura corpului în jurul valorii de 37°C, iar o temperatură mai mare decât aceasta este în afara zonei de confort a majorității microbilor. În caz de infecție, factorii numiți *pirogeni*, substanțe chimice precum TNF și IL-6, sunt eliberați și se leagă de un centru de termoreglare din regiunea hipotalamus a creierului. Ca răspuns, acesta produce prostaglandină E2, crescând termostatul prin inducerea frisoanelor și restricționarea fluxului sanguin. Aceasta era considerată o strategie cu risc ridicat, în special în cazul copiilor, a căror temperatură poate crește rapid, provocând o mare anxietate părinților, însă riscul unei depășiri este puțin probabil10 , deoarece termostatul natural crește de obicei căldura doar cât trebuie.

Este o idee bună să aplicați o pungă de gheață pe o vânătaie sau o rană? De ce să nu lăsăm natura să-și urmeze cursul? La urma urmei, tratamentul la rece reduce fluxul sanguin în zona lezată, încetinind rata inflamației. Gheața poate acționa ca un anestezic local, reducând mesajele de durere trimise creierului, dar este oare benefică? Mantra pentru tratarea leziunilor sportive este RICE - odihnă, gheață, compresie și înălțare. Terapia opusă - aplicarea căldurii - este de obicei recomandată pentru ameliorarea simptomelor durerii cronice sau a durerii musculare. Unele studii preconizează tratamente alternative cu căldură și frig, în special pentru sportivii de elită, iar ultima modă pentru fotbaliștii profesioniști este să petreacă până la patru minute după un meci într-o cameră la -15°C, așa-numita crioterapie. Cea mai mare parte a literaturii științifice sugerează că nu există dovezi suficiente privind eficacitatea RICE, cel puțin pentru leziuni precum entorsele acute de gleznă. "Ca de obicei, poate fi greu să îmbunătățești natura.

Roșeață și umflături

Ruborul sau roșeața asociată cu afectarea țesuturilor în urma unei răniri sau a unei infecții locale este, de asemenea, cauzată de scurgerea de sânge din capilarele sparte în țesuturile înconjurătoare. Pe măsură ce leziunile sunt reparate, culoarea se schimbă de la roșu la albastru, apoi la violet, care este caracteristic hemoglobinei, proteina din sânge, atunci când aceasta și-a pierdut oxigenul. Pe măsură ce această proteină se descompune, ea se

transformă în diverse nuanțe de verde, maro și galben; caleidoscopul jenant al unui ochi "negru". În ceea ce privește efectul tumoral descris de Celsus, acesta nu are nimic de-a face cu cancerul, ci este o consecință directă a umflării cauzate de lichidul, sângele și celulele care din circulație. Căldura ajută la recrutarea din ce în ce mai multor celule în zonă. Din fericire, aceste caracteristici ale inflamației se pierd pe măsură ce țesutul se vindecă și revine la calmul status quo-ului, cunoscut sub numele de *homeostazie*.

Având în vedere beneficiile propuse ale puroiului și inflamației, v-ați putea întreba dacă ar trebui să stoarceți sau să incizați un furuncul pe vârful nasului atunci când acesta este roșu, umflat și dureros; cu alte cuvinte, atunci când inflamația își face treaba. Un furuncul se datorează, de obicei, bacteriei *Staphylococcus aureus* care are acces printr-o tăietură sau printr-un folicul de păr. Sfatul oficial este să nu-l deranjezi, deoarece poți răspândi infecția. În cazul în care doriți să arătați cât mai bine pentru o întâlnire viitoare, iar furunculul simte că este pe cale să se spargă oricum, atunci un medic îl poate drena pentru dumneavoastră, după aplicarea unui antiseptic, și poate chiar prescrie antibiotice dacă există riscul răspândirii infecției.

Inflamația dincolo de Celsus

În cursul inflamatei, pe măsură ce vasele de sânge se umflă și devin permeabile, acestea permit globulelor albe să emigreze prin pereții lor în zona de război a țesutului. Semnalul de alarmă este transmis de mesageri moleculari trimiși din zona afectată. Orice organism infectant este detectat de celulele santinelă rezidente cu receptori sensibili fie la modelele de pe agenții patogeni invadatori, așa-numitele modele moleculare asociate agenților patogeni (PAMP) din capitolul anterior. Aceste celule eliberează apoi molecule cunoscute sub numele de mediatori inflamatori, cum ar fi histamina, pentru a declanșa reacții imune și pentru a determina dilatarea vaselor de sânge. Descoperirea histaminei a fost, ca multe altele în biologie, un accident norocos pentru mintea pregătită. Ea s-a produs după cum urmează.

La începutul anilor 1900, un tânăr om de știință, Henry Dale, cerceta o ciupercă cu aspect benign care contamina culturile de cereale, cum ar fi secara. Ciuperca, numită ergot (*Claviceps purpurea*), era considerată a fi o

"comoară de medicamente". Încă din anul 600 î.Hr., se știa că provoacă femeilor însărcinate "căderea pântecelui și moartea în pat". În întreaga Europă se știa că mâncatul de pâine de secară contaminată cu ergot provoca o senzație de arsură intensă la nivelul mâinilor, picioarelor și membrelor, cunoscută sub denumirea populară de "focul Sfântului Anton", după călugării din ordinul Sfântului Anton care se pricepeau să trateze această afecțiune. Undeva pe parcurs, s-a descoperit că ergotul poate provoca nașterea, cel puțin atunci când este administrat în doze mici. La o conferință din Heidelberg, Dale a auzit de un experiment care arăta că un extract de ergot provoca contracția unor fâșii de uter izolate de la o pisică. Întors acasă, el a reușit să izoleze un ingredient activ, care a devenit cunoscut sub numele de histamină. După mai multe experimente, s-a constatat că histamina provoacă dilatarea vaselor de sânge; de asemenea, s-a constatat este eliberată de mastocite în reacțiile alergice (a se vedea capitolul 12). Povestea ergotului, ca și cea a aspirinei, este una dintre numeroasele căi intrigante de la folclor la biotehnologie [12].

Deteriorarea țesuturilor activează complementul și eliberează diverse lipide inflamatorii, unele provenind din membranele unor celule precum macrofagele, neutrofilele și mastocitele. Unul dintre aceste lipide este acidul gras arahidonic, din care sunt sintetizați alți mediatori inflamatori, precum prostaglandinele și leucotrienele. Aceste substanțe chimice asigură că inflamația este în plină desfășurare, în timp ce zona infectată este condiționată pentru reparații, controlul daunelor și eliminarea microbilor dăunători.

Este extrem de important ca germenii din rană să nu se răspândească prin sânge și, prin urmare, sistemul de coagulare este activat pentru a crea un sigiliu strâns care să împiedice infecția să continue. Aceasta este o măsură temporară, iar cheagul este descompus într-un mod controlat după ce pericolul a trecut. Eșecul de coagulare, cunoscut sub numele de hemofilie, este desigur o problemă gravă. Una dintre proteinele esențiale pentru coagularea sângelui, factorul VIII, este codificată de o genă de pe cromozomul X, astfel încât bărbații - care au un singur X împreună cu un cromozom Y - sunt mai predispuși la lipsa factorului. Factorul VIII circulă în sânge într-o formă inactivă, legat de o altă proteină. Atunci când cele două proteine sunt separate, se declanșează o reacție în lanț care duce la

formarea cheagului. [1]Factorul VIII purificat din sângele recoltat de la mii de donatori a fost o soluție salvatoare pentru hemofilici, până când s-a descoperit că câteva loturi conțineau virusul imunodeficienței umane care provoacă SIDA, cu consecințe dezastruoase. 13 Ulterior, a fost creată o formă sigură de factor VIII prin exprimarea genei în bacterii - una dintre primele realizări ale ingineriei genetice moderne. Unele persoane nefericite au prea mult factor VIII și sunt predispuse la tromboză venoasă profundă. Ca și defectele numeroșilor factori ai complementului, probabil că multe mutații ale factorilor de coagulare, cu efecte ușoare, nu sunt diagnosticate.

Umflătura care însoțește inflamația se datorează producerii unui lichid numit tehnic exudat inflamator acut, dar mai bine cunoscut sub numele de puroi, ceea ce ni se pare destul de dezgustător. Acest lichid este plin de neutrofile recrutate din sânge, gata să măcelărească orice germen. Mai târziu, acestor celule li se alătură monocitele care părăsesc circulația și se transformă în macrofage la sosire, pentru a ajuta la reparații. Este greu de imaginat cum se extrag celulele din sânge atunci când acestea circulă mare prin capilare; nu pare fezabilca un joc de bâlci de mare viteză. Se întâmplă după cum urmează. Globulele albe sunt ademenite la locul infecției de către mici proteine de semnalizare care reglează traficul celular, stabilind indicatoare pentru ca celulele să se asigure că merg acolo unde trebuie. Pe măsură ce trec prin capilare, celulele se prind de proteinele fibroase de pe suprafața interioară a capilarelor, ceea ce le , și încep să se rostogolească de-a lungul suprafeței interioare a vasului. Odată supuse, alte proteine mai strânse, precum Velcro-ul celular, le opresc până când sunt forțate să alunece între celulele care căptușesc pereții vaselor și în țesut. Neutrofilele sunt imigranți cruciali în primele douăzeci și patru de ore, deoarece nu numai că sunt experte în a mânca microbi, dar sunt și bune a-i prinde în rețelele lor elaborate, după cum se menționează în capitolul 2. După ce s-au strecurat în interiorul țesutului, celulele intensifică inflamația prin secretarea unor valuri de alte citokine mesager și chemokine. Unele dintre acestea sunt pirogenii care provoacă creșterea temperaturii corporale menționată anterior. Un efect-cheie al citokinelor inflamatorii este inducerea complementului, precum și secreția de către ficat a așa-numitelor proteine de fază acută. Aceste proteine sporesc fixarea complementului la suprafața agentului patogen și acoperă intrușii ofensatori, etichetându-i pentru a fi mâncați. Macrofagele sunt, de asemenea, însărcinate cu o

operațiune de curățare, mâncând neutrofilele moarte care împânzesc câmpul de luptă și coordonând în cele din urmă vindecarea. Puroiul este o consecință a acestui vârtej al activității imunitare - poate ar trebui învățăm să-l iubim.

Coagularea stopează pierderea prețiosului nostru sânge vital și împiedică răspândirea agenților patogeni. Aceasta este o funcție extrem de importantă deoarece, dacă infecția devine abundentă în circulație - cunoscută sub numele de otrăvire a sângelui sau septicemie - poate provoca eliberarea unor cantități catastrofale de molecule inflamatorii, declanșând un răspuns sistemic care pune viața în pericol, pe măsură ce inflamația escaladează în întregul organism. Consecințele inflamației dezlănțuite, sepsisul, pot fi extrem de grave, ducând la deteriorarea țesuturilor și la insuficiența organelor. a fost probabil experiența Madonnei, așa cum s-a menționat în capitolul 1. Poate urma șocul septic, deoarece multe vase de sânge se dilată, ducând la pierderea presiunii arteriale și la coagularea sângelui în capilare. Sepsisul este responsabil pentru 1 din 5 decese la nivel mondial, peste 100 de persoane pe zi în Regatul Unit. Deoarece sepsisul se datorează, de obicei, unei infecții bacteriene, recunoașterea timpurie este imperativă pentru a putea începe tratamentul cu antibiotice, deoarece o întârziere de câteva ore poate face diferența între viață și moarte. În cazul pierderii barierei protectoare a pielii, cum ar fi în cazul arsurilor grave, de exemplu, orice organism infecțios se poate răspândi rapid dacă nu se iau măsuri prompte. Un sfert din decesele cauzate de sepsis pot fi prevenite prin diagnosticarea la timp, ceea ce nu se întâmplă întotdeauna, deoarece unele simptome, cum ar fi febra, sunt comune infecțiilor virale. Persoanele în vârstă, cele foarte tinere sau cele cu alte probleme de sănătate sunt mai vulnerabile, însă sepsisul poate afecta pe oricine. În mod normal, inflamația salvează vieți, dar, în fața unor șanse imposibile, răspunsul nostru imunitar devine o responsabilitate.

Martha Mills, în vârstă de paisprezece ani, a murit de șoc septic în spital, după ce a fost tratată pentru o leziune a pancreasului după ce a căzut de pe bicicletă. În timp ce mama sa stătea lângă patul Marthei, aceasta și-a exprimat îngrijorarea cu privire la deteriorarea stării de sănătate a fiicei sale, îngrijorări care nu au fost urmărite de consultanții și medicii de gardă, iar septicemia de care suferea Martha nu a fost recunoscută. Acest caz a

condus la Martha's Rule[14], un sistem de escaladare pentru pacienți și familii care pot solicita o a doua opinie fără teama de a fi respinși.

Din fericire, în majoritatea cazurilor, inflamația acută este un răspuns pe termen scurt la o infecție sau la o rană. Unele infecții încăpățânate sunt însă greu de eliminat. Inflamația devine atunci dăunătoare, iar puroiul format face parte din problemă.[1][15] Pacienții nefericiți care suferă de pneumonie severă se îneacă literalmente în puroi, iar în cazul difteriei puroiul poate bloca căile respiratorii. Ambele sunt cazuri purulență supraexuberantă. Retrag afirmația anterioară privind învățarea de a iubi puroiul.

Unii germeni folosesc trucuri elaborate pentru a evita să fie eliminați de inflamație. De exemplu, organismele care cauzează tuberculoza, micobacteriile, sunt acoperite cu o capsulă vâscoasă care le protejează de distrugerea de către neutrofile și macrofage. În fața acestei situații, sistemul imunitar își reduce pierderile și adună bacteriile dăunătoare într-o închisoare numită granulom, o masă tumorală de macrofage înconjurate de limfocite. În centrul granulomului, macrofagele activate fuzionează între ele pentru a forma celule gigantice mari. Mulți dintre noi avem câteva granuloame în plămâni, unde au fost bacterii sau alte particule străine pe care sistemul imunitar nu este capabil să le elimine. Acestea pot fi detectate pe radiografii ca mărturii ale bătăliilor câștigate anterior și rareori necesită vreun tratament la persoanele sănătoase și bine hrănite.

Inflamație cronică (rea)

Inflamația este esențială pentru salvarea vieții, dar, pe lângă septicemie, are și o altă latură întunecată. În unele cazuri, o leziune sau o infecție nu este complet rezolvată, ducând la o inflamație cronică de lungă durată. În altele, aceasta poate apărea fără o cauză de bază evidentă. Ea poate afecta orice parte corpului. Dacă se află în vasele de sânge - inflamație vasculară - poate duce la boli cardiovasculare, cum ar atacul de cord și accidentul vascular cerebral. Contribuie la bolile neurodegenerative precum Alzheimer și, atunci când se prelungește, ajută și favorizează dezvoltarea cancerului. Este un factor major în psoriazis și, după cum și numele, în bolile inflamatorii intestinale. Inflamația însoțește, de asemenea, multe afecțiuni autoimune cronice, cum ar fi artrita reumatoidă și scleroza multiplă, precum și unele

hipersensibilități pe care le vom discuta în capitolele 11 și 12. Studiile efectuate pe 140 000 de adulți din Marea Britanie au constatat că până la 43% dintre noi suferă de durere și oboseală constante din cauza inflamației. 16 Simptomele nedorite ale inflamației pot apărea în urma unei infecții virale, în unele cazuri, cum ar fi Covidul lung, ani de zile după ce infecția a dispărut[17].

Care este cauza tuturor acestor suferințe? Persoanele mai în vârstă dintre noi sunt mai predispuse să suporte țesuturi uzate și deteriorate, ca în cazul osteoartritei, unde inflamația este declanșată de celulele care mor. Poate să nu existe o infecție evidentă, dar artileria imunitară continuă să tragă în umbre. Totuși, inflamația cronică care nu se datorează unei infecții poate apărea la oricine, nu doar la persoanele în vârstă, și este uneori denumită inflamație "para" sau "sterilă". Se crede că factori precum fumatul și alimentația, precum și stresul persistent și lipsa de somn o pot precipita. S-a propus, de asemenea, că stresul vieții moderne este un factor care duce la para-inflamare[18] și că acesta este răspândit și în creștere. Pe lângă faptul că declanșează macrofagele din țesuturi pentru a induce inflamația, stresul favorizează producția de globule albe de către măduva osoasă, crescând riscul apariției cheagurilor de sânge dăunătoare.[l9]Un test propus pentru a determina dacă sistemul imunitar al unei persoane este stresat constă în numărarea diferitelor celule dintr-o probă de sânge și unui dezechilibru în raportul dintre neutrofile și limfocite.[20]Alte cazuri se pot datora expunerii îndelungate la un iritant (cum ar fi un produs chimic industrial), la un corp străin (cum ar fi siliciul), la substanțe sățioase numite lipide oxidate, care provoacă ateroscleroză, la un alergen (ca în astm), la o infecție criptică cu viermi sau la acid în ulcerul gastric. Persoanele care suferă de inflamații persistente se pot simți letargice, deoarece acestea solicită resursele energetice ale organismului. După cum vom analiza în capitolul 20, unele dintre consecințele negative ale inflamației se pot datora excesului de țesut adipos care precipită o inflamație de nivel scăzut, afectând microbiomul intestinal[21].

Piața medicamentelor antiinflamatoare pentru afecțiuni cronice este de peste 100 de miliarde de dolari și este un pilon de bază al unor companii farmaceutice. Există două tipuri principale de medicamente: corticosteroizii și medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Corticosteroizii

inhibă sistemul imunitar prin imitarea hormonilor produși de glandele suprarenale, care se află deasupra rinichilor, în timp ce AINS, cum ar fi aspirina și ibuprofenul, acționează asupra multor tipuri de celule din organism pentru a bloca producția de prostaglandine, principalele motoare ale inflamației.

Multe alte amestecuri sunt comercializate ca agenți antiinflamatori - inclusiv pielea de banană, despre care se spune că are proprietăți de vindecare a rănilor - dar majoritatea nu au fost evaluate riguros.22 Dacă pielea de banană nu funcționează ca pansament, ați putea încerca să consumați, împreună cu o listă de alte alimente presupus antiinflamatoare, precum fructele de pădure și avocado. Sau ați putea încerca suplimente, de exemplu tămâie, unul dintre darurile celor trei magi. Din câte îmi dau seama, aceste tratamente sunt în mare parte inofensive la persoanele sănătoase, chiar eficacitatea lor nu a fost dovedită. putea să îmbunătățim natura și să accelerăm procesul de reparare cu ajutorul medicamentelor? Ca în cazul oricărui sistem biologic complex, este mult mai ușor să îl distrugem decât să îl îmbunătățim. Antiinflamatoarele își au cu siguranță utilitatea lor, dar 10% din spitalizările persoanelor în vârstă se datorează reacțiilor adverse la medicamente care pot fi prevenite, provocând hemoragii, infarct miocardic, accident vascular cerebral și leziuni renale[23]. Titlul unui articol provocator, "Ce este mai periculos, aspirina sau mașina?", sintetizează problema utilizării excesive a analgezicelor[24].

Pe scurt, răspunsul tipic al organismului la orice, de la o zgârietură de pisică la călcatul pe o unghie, este inflamația; un exercițiu masiv de coordonare și cooperare imunitară pentru a răspunde imediat înainte ca infecția să se instaleze. Răspunsul local din jurul țesutului rănit luptă pentru a reține infecția, recrutând substanțe chimice, proteine și celule ale sistemului imunitar înnăscut. Inflamația acută se ocupă de problemele imediate ale infecției cauzate de tăieturile și vânătăile de zi cu zi. Inflamația însoțește aproape toate bolile noastre, dar atunci când apare fără o infecție evidentă, poate provoca ea însăși durere și suferință.

Tot ceea ce am abordat până acum este cunoscut sub numele de răspuns imunitar *înnăscut*. Configurația sa este similară la fiecare dintre noi și, prin urmare, se spune că este *înnăscută*. După cum vom vedea în continuare,

infecțiile mai grave sunt transmise în cele din urmă sistemului *adaptativ*, care mobilizează în acțiune celulele T și celulele B, generând anticorpi specifici infecției respective.

* Patologii folosesc cuvântul "tromb" pentru o leziune în timpul vieții și "cheag" pentru după moarte. Acestea pot fi deosebite la microscop, post-mortem, prin liniile revelatoare lăsate de curgerea sângelui. Acum știți cum detectivii de la televizor sunt uneori puși la punct de oameni inteligenți în halate albe.

1

Așa cum probabil ați bănuit, puroiul este și mai neplăcut. Patologii au o părere proastă despre astfel de lucruri, dar, din fericire pentru sănătatea noastră, nu există nimic din ceea ce producem atunci când suntem bolnavi care să nu fie demn de studiu.

Un răspuns flexibil

Anticorpii, Sfânta Treime și DUMNEZEU

Răspunsul imun timpuriu, înnăscut, este similar la fiecare dintre noi. Acesta ține agenții patogeni la distanță timp de câteva zile până când, în cazul în care infecția persistă, se formează anticorpi ai răspunsului imun adaptiv specifici organismului infectant. Noi exploatăm acest proces prin ingineria anticorpilor monoclonali, producând medicamente minune la comandă.

Cum îți găsești partenerul ideal? În zilele noastre, sute de milioane de oameni folosesc aplicațiile de întâlniri online pentru a încerca să găsească un partener compatibil și glisează spre stânga pentru a elimina orice persoană considerată nepotrivită. Sistemul nostru imunitar a rezolvat problema găsirii unei compatibilități exacte cu un agent patogen folosind un concept similar, doar că are o gamă aproape nelimitată de parteneri. Pentru a produce anticorpi care să se potrivească oricărui antigen pe care l-am putea întâlni, pur și simplu producem trilioane de prototipuri, fiecare având o structură de bază similară, dar cu o parte aleatorie, variabilă, apoi selectăm mica minoritate care se lipește de antigen. Toate celelalte sunt aruncate.

Nu a fost întotdeauna așa. Cu peste 500 de milioane de ani în urmă, majoritatea speciilor s-au bazat pe setul lor de receptori imuni înnăscuți, despre care am vorbit în capitolele anterioare, pentru a detecta microbii invadatori, pentru a declanșa inflamația și mecanismele de apărare adecvate. Defectul potențial al acestui sistem este că, mai devreme sau mai târziu, pe măsură ce microbii suferă mutații, aceștia găsesc o modalitate de a evita acești receptori. Această problemă a fost depășită printr-o revoluție, în ceea ce a fost numit big bangul evolutiv. 1 Odată cu inventarea fălcilor a apărut o modalitate inovatoare de a face față infecției cu orice microb. Modul de funcționare, la care s-a făcut aluzie mai sus, este următorul: în loc să se bazeze pe ritmul glacial al evoluției pentru a crea noi receptori înnăscuți, fiecare individ își elaborează propria gamă vastă de receptori în

timp real, fiecare dintre aceștia apărând pe suprafața unei singure celule albe din sânge de tipul limfocitelor B. Odată declanșate de o potrivire, cele câteva celule cu receptori care, din întâmplare, se leagă în mod specific de microbul invadator se divid rapid și secretă receptorul respectiv în fluxul sanguin sub forma unui anticorp. În acest fel, cea mai bună potrivire este selectată dintr-o varietate nelimitată de candidați, iar restul sunt eliminați. În cadrul unei rafinări ulterioare, anticorpii potriviți sunt modificați pentru a se potrivi și mai bine cu antigenul lor; ei sunt remodelați printr-o mică chirurgie plastică moleculară. Un alt avantaj cheie al revoluției imunității adaptive este că, după ce infecția este eliminată, unele dintre celulele cu cei mai buni receptori sunt stocate, astfel încât, dacă aceeași infecție revine vreodată, acestea pot fi mobilizate în cel mai scurt . Acesta este principiul memoriei imunologice.

Acest sistem de producere aleatorie a unui număr mare de receptori și de alegere a celor mai buni pentru rafinare ulterioară este ideal pentru combaterea infecțiilor care evită barierele fixe și inflexibile ale sistemului imunitar înnăscut. El ridică însă câteva probleme. În primul rând, imunitatea adaptivă este costisitoare din punctul de vedere al resurselor organismului, deoarece sunt necesare gene, organe și infrastructuri celulare elaborate pentru funcționa. În al doilea rând, este nevoie de câteva zile pentru a selecta setul de celule cu cei mai buni receptori și pentru a le crește numărul. Până atunci, este posibil să fi cedat deja în fața infecției sau chiar să fi murit. Deși imunitatea adaptivă este incredibil de puternică, aceasta nu înlocuiește imunitatea înnăscută. Cele două sisteme funcționează împreună: imunitatea înnăscută reține infecția până când anticorpii corespunzători pot fi produși.

După cum vă puteți imagina, pentru ca imunitatea adaptivă să funcționeze cu o asemenea precizie, este nevoie de multă coordonare și organizare. Trei tipuri principale de celule funcționează împreună pentru a forma pilonul central al răspunsului imun adaptiv, cunoscut sub numele colocvial de "sfânta trinitate" a imunologiei: celulele B, celulele T și celulele prezentatoare de antigen. Atât celulele B, cât și celulele T (a se vedea capitolul 7) produc repertorii mari de receptori de rearanjare, iar cei cu cei mai potriviți receptori sunt selectați de celulele prezentatoare de antigen. Repertoriile de receptori realizate de limfocitele B și T sunt complementare,

dar distincte. Receptorii celulelor B se leagă de antigen în starea sa nativă, cu alte cuvinte ca parte a unei proteine pliate. În schimb, receptorii celulelor T interacționează cu un mic fragment peptidic constând dintr-un șir scurt de aminoacizi, legat în canelura unei proteine numite moleculă MHC, care este afișată pe suprafața celulelor prezentatoare de antigen. Peptida reprezintă doar o parte a proteinei pliate care a fost tăiată în fragmente mici pentru a încăpea în canelura moleculei MHC. În acest sens, peptida acționează ca un fel de cod de bare - un fragment unic, prezentat ca date reprezentative ale unei proteine mai mari într-o formă lizibilă. Acest capitol se va axa pe celulele B și anticorpi, următorul pe celulele T, iar capitolul 8 pe MHC.

Atât de mulți anticorpi, atât de puține gene

Mai întâi ar trebui să facem un pas înapoi pentru a vedea cum povestea anticorpilor a devenit una dintre cele mai fascinante din biologie. Anticorpii sunt moleculele în formă de Y care se lipesc de germeni sau toxine și le neutralizează. Infecția, sau imunizarea, stimulează producția de anticorpi, astfel încât să poată fi selectați cei specifici unui anumit virus sau antigen. O metodă de imunizare numită vaccinare a fost formalizată în secolul al XIX-lea de un medic de țară, Edward Jenner, deși timp de multe decenii mecanismul a rămas obscur și Jenner nu știa nimic despre anticorpi. O descoperire importantă a fost făcută în 1890, când cercetătorii au luat ser de la animale imunizate împotriva differiei și l-au introdus în animale infectate, care au fost ulterior vindecate. Acest lucru a demonstrat că, atunci când o creatură este vaccinată, se elaborează *ceva în sânge* care protejează împotriva cu același organism.

Aspectul derutant al acestor experimente a fost modul în care anticorpii și-au dobândit specificitatea, deoarece imunizarea unui animal împotriva difteriei nu l-a protejat de alte boli. Una dintre marile figuri ale științei medicale de la începutul secolului al XX-lea, Paul Ehrlich, a propus o soluție. El a sugerat că anticorpii se fixează pe suprafața unui organism invadator. El și-a imaginat că acestea se leagă de anumite structuri în funcție forma lor, precum o mână într-o mănușă sau un așa-numit mecanism "lacăt și cheie". El a realizat o diagramă în care anticorpii seamănă cu niște peștișori, cu cavități bucale curbate care mănâncă molecule în formă de cârnați de pe suprafața bacteriei. Ehrlich a numit-o teoria "lanțului lateral".

Deși acestei idei i-au fost dedicate cărți întregi, nu toată lumea a fost convinsă și, pe la spatele lui, unii dintre colegii săi au luat-o în derâdere. Ehrlich a propus că o celulă amenințată elaborează "lanțuri laterale" care se leagă de bacterie sau de toxină, iar ulterior aceste structuri se desprind din celule pentru a deveni anticorpi care circulă în sânge. Aceste idei s-au dovedit a fi corecte doar în măsura în care răspunsul imun la infecție putea fi explicat prin structuri chimice. În ciuda detractorilor săi, Ehrlich a fost foarte respectat, deși mai ales pentru alte progrese ale sale în dezvoltarea unui tratament pentru sifilis.

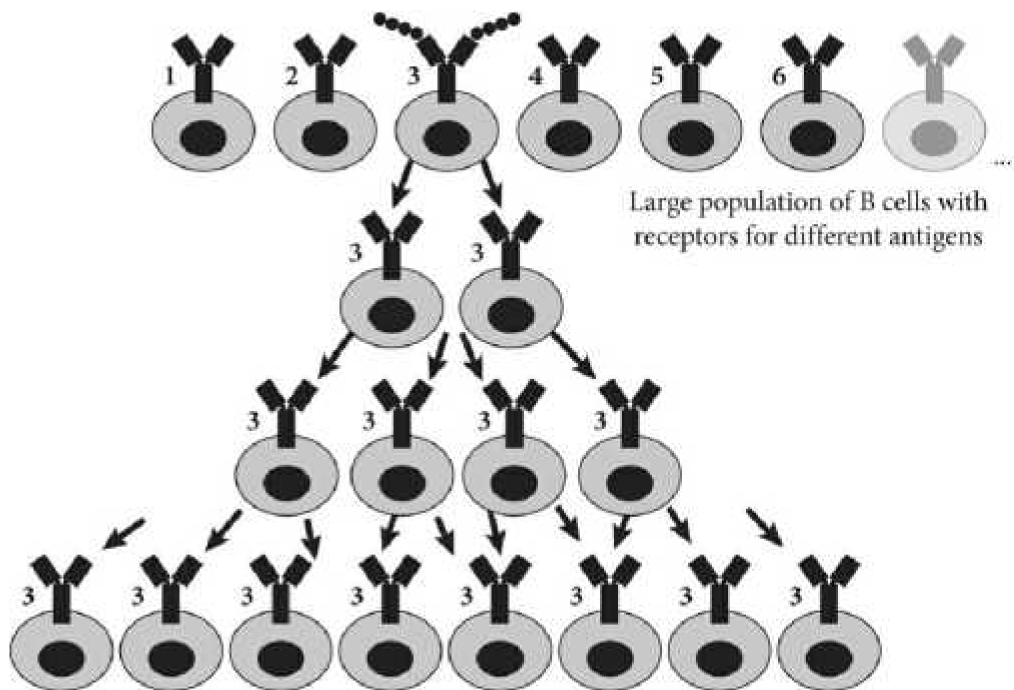
Edward G. Robinson a jucat în filmul din 1940 *Dr. Ehrlich's Magic Bullet*, care încerca să explice descoperirea anticorpilor. În adevărata manieră cinematografică, faptele nu au fost lăsate să stea în calea unei povești bune, dar, în același timp, filmul se confruntă cu unele aspecte controversate, nu în ultimul rând faptul că Ehrlich era evreu, iar regimul nazist a încercat să îl elimine din istoria cinematografică. Robinson, el însuși evreu, a încercat să îl portretizeze pe Ehrlich cât mai fidel posibil, evitând stereotipurile obișnuite de la Hollywood, care îi prezintă pe oamenii de știință ca pe niște șmecheri fără emoții în halate albe, ca să nu mai vorbim de antisemitismul clandestin din acea vreme din centrul cinematografic al Californiei.*

Toți imunologii s-au întrebat cum poate un singur individ să producă atât de multe structuri care să se poată lega de oricare dintre miliardele de antigene specifice pe care le-ar putea întâlni. Cei mai comuni anticorpi cunoscuți se leagă de structuri de pe bacterii sau viruși și pot fi fabricați pentru a se lega de aproape orice altă moleculă cu o formă și o sarcină, inclusiv proteine, zaharuri, toxine, medicamente și ADN. Majoritatea oamenilor de știință au fost convinși doar cu reticență de ideea lui Ehrlich conform căreia proteinele străine trebuie să intre în celulele producătoare de anticorpi și să acționeze ca șabloane sau matrițe, din care pot fi produse structuri complementare de anticorpi. Acestea au fost denumite teorii *instructive*. La acea vreme, nici măcar nu se știa dacă anticorpii sunt proteine. Cea mai bună idee pe care Linus Pauling, laureat a două premii Nobel, a putut-o găsi a fost că anticorpul se înfășoară cumva în jurul antigenului. Un alt laureat al Premiului Nobel, Joshua Lederberg, este creditat cu o propunere radicală care era mai aproape de adevăr, și anume că anticorpii diferiți nu sunt moșteniți, ci sunt generați în timpul vieții individului. Cu alte cuvinte,

genele care codifică trilioane de proteine diferite nu sunt încorporate în fiecare individ, ci ceea ce se moștenește este un kit pentru asamblarea genelor pentru anticorpi. Acest lucru era din ce în ce mai aproape, dar rezolvarea problemei modului în care anticorpii sunt specifici pentru o anumită boală a trebuit să aștepte câteva decenii.

Un pas înainte a venit odată cu realizarea faptului că fiecare celulă B diferită produce anticorpi împotriva unui singur antigen, un concept fundamental în imunologie cunoscut numele de teoria selecției clonale. Ceea ce acum ni se pare simplu acea vreme era revoluționar. Ideea este că suntem capabili să producem anticorpi împotriva tuturor microbilor posibili, nu pentru că fiecare celulă B produce toți acești anticorpi diferiți, ci pentru că fiecare celulă B produce anticorpi cu o singură și unică specificitate. La prima vedere, acest lucru pare puțin plauzibil, dar cheia este că fiecare antigen poate fi detectat cu condiția producerii unui număr foarte mare de celule B diferite. Sistemul nostru imunitar selectează numai acele celule B care produc anticorpii corespunzători, în funcție de necesități, iar aceste celule se înmulțesc pentru a produce clone ale lor. Această idee explică perfect modul în care ar putea funcționa vaccinarea: prin declanșarea multiplicării doar a acelor câteva celule B, trilioanele de altele, care au receptori specifici pentru antigen. Și, așa cum s-a menționat deja, a sugerat, de asemenea, cum ar putea fi invocată memoria imunologică prin simpla stocare a unora dintre aceste celule B clonate în rezervă pentru o a doua infecție cu același organism.

Antigen



Clonal expansion of B cells specific for the antigen

Figura 1: Selecția clonală. Fiecare celulă B produce un receptor diferit. Dacă un antigen se leagă de receptorul de pe una trilioanele de celule B (aici, celula B 3), ca în cazul unei infecții sau al unei vaccinări, această celulă este stimulată să se dividă pentru a produce o clonă. Aceste celule devin apoi celule plasmatice, care secretă anticorpi legați de receptor, specifici antigenului. Câteva devin celule de memorie și sunt stocate pentru o întâlnire ulterioară cu același antigen, principiul vaccinării.

Teoria selecției clonale a fost susținută de un australian, Frank Macfarlane (Mac) Burnet. Imunologia australiană are o reputație mondială impresionantă, în mare parte datorită unei decizii îndrăznețe pe care Burnet a luat-o atunci când a condus Institutul Walter și Elisa Hall (WeHi) din Melbourne:3 spre disprețul colegilor săi de la virusologie, în 1957 a decis că institutul ar trebui să treacă de la virologie la imunologie. Burnet a fost un colos științific, dar, după cum au constatat mulți laureați ai Premiului Nobel, premiul nu face expert în toate domeniile, iar mai târziu în viață ar fi putut fi mai prudent în exprimarea opiniilor sale cu privire la știință și umanitate.4 A susținut eutanasia pentru recidiviștii violenți și infanticidul pentru nou-născuții cu handicap. De asemenea, și-a înfuriat colegii

științifici afirmând că progresul științific este pe cale de dispariție și că biologia moleculară nu este la așteptărilor. În această privință s-a înșelat amarnic. În ciuda opiniilor sale controversate, moștenirea lui Burnet este foarte respectată[5].

Progresele în biochimie au fost un preludiu, un pas crucial în descoperirea unui mecanism fezabil pentru generarea de anticorpi specifici. Doi cercetători au împărțit Premiul Nobel pentru determinarea structurii anticorpilor: Gerald Edelman din New York și Rodney Porter din Oxford. Fructele eforturilor lor au arătat că anticorpii sunt compuși din patru lanțuri proteice, două lanțuri "ușoare" și două lanțuri "grele", care sunt de două ori mai lungi decât lanțurile ușoare. Frumusețea structurii descoperite de Edelman și Porter constă în faptul că lanțurile grele și ușoare se combină pentru a forma brațele scurte ale unei molecule în formă de Y, ale cărei vârfuri interacționează independent cu antigenele țintă. Trunchiul formei Y este format de celelalte capete ale celor două lanțuri grele, iar acestea determină interacțiunea anticorpului cu receptorii de pe diferite celule.

Structura în formă de Y permite anticorpului să se lipească mai puternic de antigenul său, datorită următorului principiu. Imaginați-vă că vreți să vedeți cât timp puteți atârna de o bară orizontală. Cu o singură mână ați putea reuși să stați cam cinci secunde înainte de a renunța. Cu două mâini, te-ai gândi că ai putea cel puțin să dublezi acest timp și să reziști timp de zece secunde, nu-i așa? Dar, pe lângă faptul că împărțiți sarcina, cu două mâini, ați putea alterna și să vă odihniți fiecare mână în parte, permițând un timp de așteptare mult mai lung - ați putea rezista peste treizeci de secunde. Lipirea unui singur lanț proteic de altul poate fi măsurată și se numește afinitate. În schimb, legarea sporită a mai multor lanțuri, cum ar fi cele două vârfuri ale Y-ului din anticorpi, este aviditatea sa. În cazul anticorpilor, ca în cazul celor două mâini de pe bara orizontală, aviditatea este de obicei mult mai mare decât dublul afinității.

Biochimia proteinelor în anii 1950 necesita obținerea unor cantități mari de proteine înainte de a putea fi studiate. Edelman a putut obține suficiente proteine de anticorpi umani pentru studiile sale de la pacienții cu un cancer al limfocitelor B, care duce la producerea a miliarde de copii de anticorpi cu o singură specificitate, dintr-o singură clonă a unei celule B. Acești

anticorpi s-au revărsat în urina pacienților, ceea ce a făcut ca purificarea lor să fie destul de simplă. Porter, schimb, a folosit imunoglobuline purificate de la iepuri. El a constatat că acestea s-au rupt în bucăți precise după tratarea cu o enzimă numită papaină, care provine din fructele de papaya. În urma tratamentului cu papaină, anticorpii s-au divizat în trei fragmente, dintre care două au continuat să se lege de antigenul țintă, astfel că au fost denumite *fragment de legare la antigen*, sau Fab pe scurt. Celălalt fragment nu se mai lega de antigen, dar la concentrații mari forma ușor cristale și a fost denumit de acum înainte *fragment cristalizabil* sau Fc. Cele două fragmente Fab constau fiecare dintr-un lanț ușor întreg și un fragment dintr-un lanț greu. Acestea formează cele două ramuri din vârful Y. Mult mai târziu, secvențele anticorpilor au arătat că vârfurile fragmentelor Fab, care se leagă de antigen, au secvențe diferite în anticorpi diferiți. Fiecare lanț greu și lanț ușor, dacă este întins pe o linie, conține trei patch-uri separate de aminoacizi care variază dramatic între diferiți anticorpi. Atunci când au fost determinate structurile tridimensionale, a fost evident că aceste patch-uri se unesc pentru a forma o platformă cu o formă unică și o sarcină adecvată pentru legarea la un antigen specific - locul de legare a antigenului.

Institutul din Basel a fost un focar al imunologiei, unic în concepție. A fost fondat de Paul Sacher, dirijor elvețian și mecena al artelor și științelor, care a convins compania farmaceutică Hoffmann-La Roche să ofere finanțare pentru ca oamenii de știință să poată lucra fără a fi să se ocupe de administrație, predare sau redactarea de granturi. Institutul a acționat ca un teren de antrenament, oferind tinerilor oameni de știință talentați frâu liber pentru a-și continua ideile. Institutul a atras un flux de vizitatori influenți și a devenit cunoscut pentru susținerea gândirii independente în știință, precum în artă. Din păcate, a fost dizolvat de o companie cu o misiune mai tradițională și orientată spre profit. A fost sursa a trei premii Nobel, dintre care primul a fost câștigat de directorul său, Niels Jerne. Una dintre contribuțiile sale a fost înțelegerea faptului că antigenii nu instruiesc formarea anticorpilor, ci că anticorpii preexistă, ceea ce a condus la ideea că fiecare clonă de celule B produce unul diferit. Jerne l-a inspirat în continuare pe tânărul Tonegawa să descopere mecanismul de generare a diversității anticorpilor, care a fost eludat de toată lumea.

Având în vedere structura proteică a anticorpilor, următoarea provocare a fost să vedem cum sunt aceștia codificați în genele noastre. Se estimează că fiecare dintre noi are peste 100 de miliarde (10^{11}) de anticorpi diferiți în "repertoriul" său. Deși genomul uman nu fusese secvențiat în anii 1970, se considera puțin probabil ca fiecare dintre noi să aibă suficiente gene pentru a codifica atât de multe. Soluția ingenioasă a naturii la această enigmă a fost descoperită de un tânăr cercetător din Basel, Susumu Tonegawa (a se vedea caseta). Acesta a descoperit că genele imunoglobulinelor sunt formate din mai multe segmente care se rearanjează semi-aleatoriu pe măsură ce celulele B se dezvoltă, într-un proces numit recombinare somatică. Gena pentru lanțul greu conține până la patruzeci și șase de regiuni variabile sau V. În fiecare celulă, o regiune V se combină cu una dintre douăzeci și trei de regiuni de diversitate sau D și cu una dintre cele șase regiuni de joncțiune sau J. Ansamblul rezultat al regiunilor V, D și J are ca rezultat o genă completă a lanțului greu, într-o manieră pick-n-mix. În mod similar, lanțul ușor are posibilitatea de a alege diferite regiuni de ADN. Recombinarea somatică poate genera, în acest fel, 2 milioane de combinații de lanțuri grele și ușoare. Este vorba de o mulțime de anticorpi diferiți, dar încă departe de trilioanele necesare. Pentru aceasta, există un alt truc.

Surface B cell

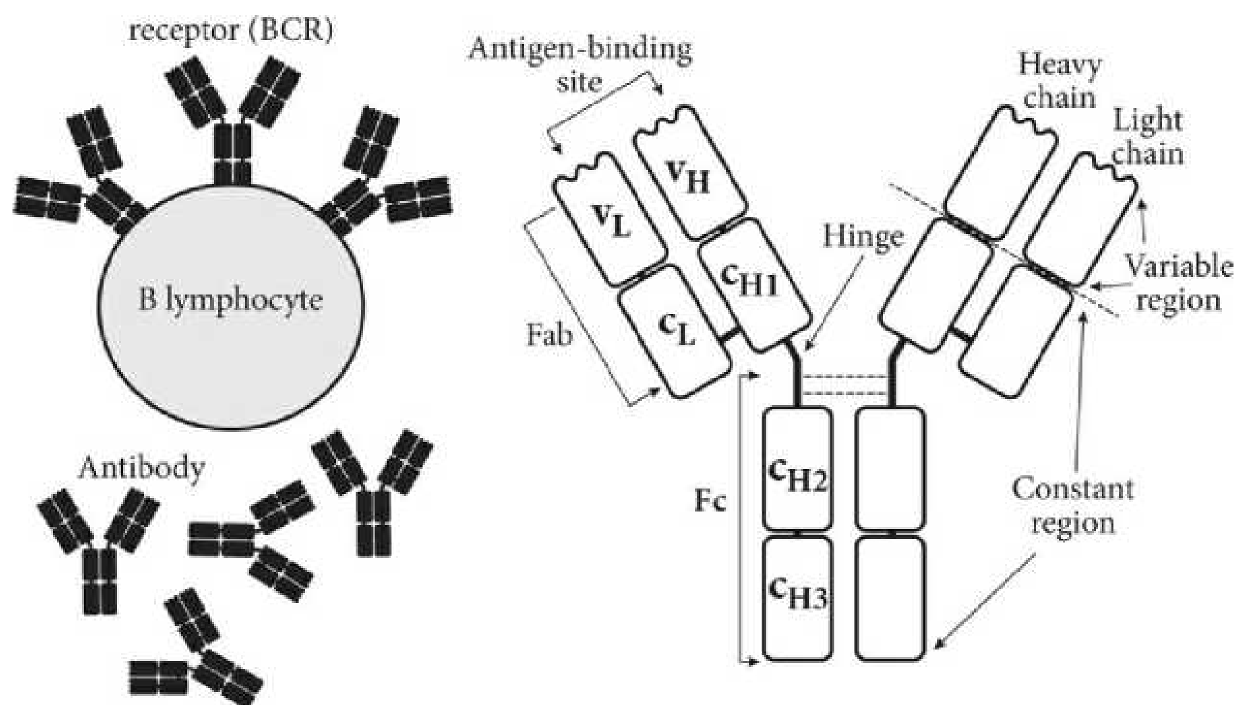


Figura 2 Pe limfocitele B (stânga), receptorul celular B (BCR) în formă de Y produce anticorpi care se leagă de aceleași antigene ca și receptorul. O structură schematică a unui anticorp (dreapta) arată cum acesta este format din două lanțuri grele și două lanțuri ușoare. Regiunile variabile de la vârfuri se leagă de antigen.

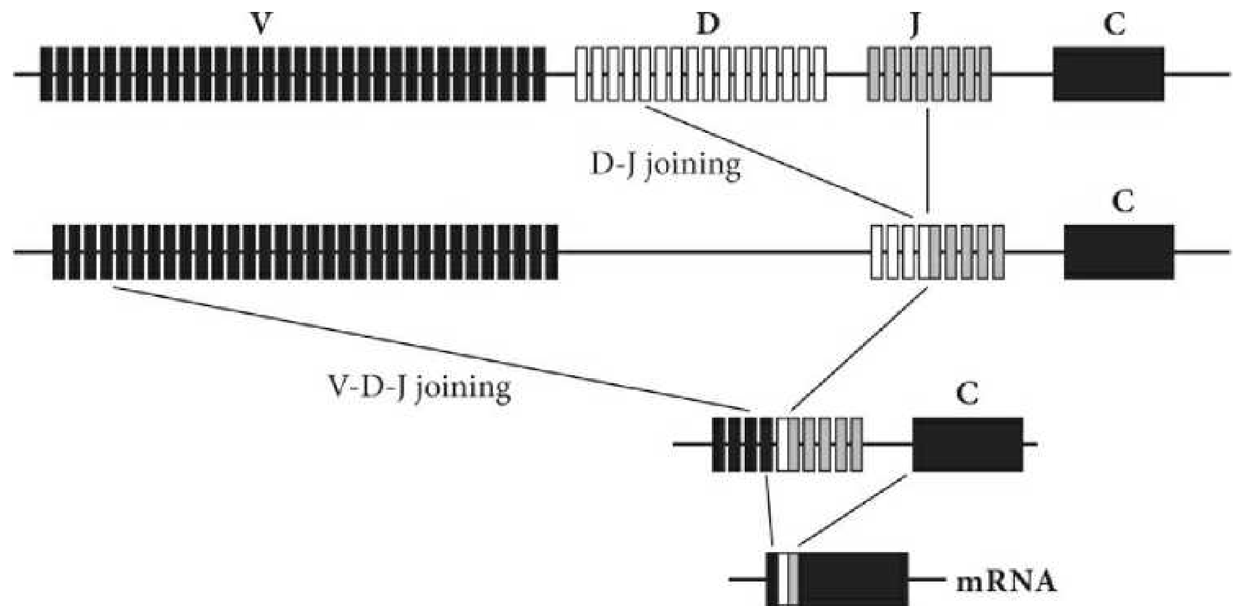


Figura 3: Principiul recombinării somatice, care unește segmentele genei anticorpilor V, D și J pentru a crea multe configurații noi de anticorpi. Fiecare combinație nouă apoi să codifice secvența ARNm, care este citită pentru a produce lanțul proteic al anticorpului.

Dar, înainte de a intra în acest subiect, trebuie să facem un mic ocol pentru a analiza mecanismul de aleatorie a diferitelor regiuni ale genei VDJ. Acest proces este catalizat de două enzime, RAG1 și RAG2, cu nume care sună ca personajele dintr-o carte pentru copii. Mecanismul poate fi comparat cu divizarea și crearea de propoziții alternative cu ajutorul spațiilor, care pot fi în mod arbitrar xxx și eee, :

xxxdogxxxcatxxxrabbitxxxharexxxjumped over the eeemooneeesuneeestareeeplaneteee

RAG1 și RAG2 secvențe spațiatoare conservate în genele imunoglobulinelor, adiacente fragmentelor V, D și J, astfel încât să știe

exact unde să taie și să unească. Spațiatorul pe care îl vizează nu este același de fiecare dată, astfel încât, în această ilustrație, în orice caz, un animal diferit ar putea sări metaforic peste un corp ceresc diferit În acest fel, prin amestecare și potrivire, lanțurile proteice care formează un singur anticorp în fiecare celulă B au oalegerea aleatorie a secvențelor V, D și J care sunt cuplate între ele pentru a obține produsul final. Lanțurile proteice grele și ușoare ale anticorpilor folosesc ambele un mecanism similar.

Atunci când au fost descoperite genele care codifică enzimele RAG, secvențele lor păreau a fi diferite de orice alte gene din vertebrate. Acest lucru este neobișnuit, deoarece majoritatea genelor aparţin unei familii de secvențe care au evoluat printr-un proces duplicare a altor gene, deoarece, atunci când genele se duplică, o copie își poate continua funcția inițială, dar noua copie este liberă să acumuleze mutații și are astfel posibilitatea de a se diversifica. O a doua surpriză a fost faptul că genele RAG erau flancate de secvențe cu "repetiție inversată", care sunt caracteristice genelor "săritoare". Acest lucru a sugerat imediat că abilitatea de a amesteca și potrivi regiuni genetice în anticorpi a apărut prin achiziția întâmplătoare de secvențe care au sărit, probabil de la un virus, în una dintre speciile noastre strămoșești cu peste 500 de milioane de ani în urmă.

Recombinarea somatică poate avea ca rezultat aproximativ 2 milioane de anticorpi diferiți, dar sunt necesare alte câteva manipulări pentru a ajunge la un număr de un milion de ori mai mare. De exemplu, există două lanțuri ușoare diferite, numite kappa și lambda, iar lanțul greu se poate împerechea cu oricare dintre ele. Fiecare tip de lanț ușor este supus propriului program de îmbinare VDJ. În orice celulă B, gena care codifică lanțul kappa se rearanjează prima și, dacă aceasta este neproductivă, se rearanjează gena care codifică lanțul lambda. O cantitate uriașă de diversitate suplimentară este introdusă prin adăugarea sau sustragerea unui număr mic de baze ADN la gene atunci când joncțiunile sunt realizate de RAG1 și RAG2. Aceste modificări au potențialul de a crește diversitatea generală cu un factor de peste 10 milioane. O diversificare și mai mare are loc printr-un proces în care mutațiile punctuale, modificări ale unei singure litere în ADN, sunt împrăştiate aleatoriu în regiunile variabile ale secvențelor lanțurilor grele și ușoare. Rezultatul potențial este o varietate aproape infinită de anticorpi, menținând în același timp structura de bază a anticorpilor.

După cum vă puteți imagina, foarte puțini dintre anticorpii produși de orice celulă B care trece prin aceste dansuri aleatorii se vor lega de un anumit antigen. Este o loterie, iar marea majoritate va fi inutilă. Selectarea anticorpilor puternici de cei care se leagă slab necesită etape suplimentare. În acest proces, după cum vom vedea mai târziu, într-un alt exemplu de întâlnire imună, celulele B interacționează cu celulele T, dintre care unele reacționează cu aceleași antigene. Celulele B cu structuri de anticorpi care se leagă cel mai puternic de antigenul pe care și celula T îl recunoaște sunt cele care sunt stimulate să se dividă.

Anticorpii au și mai multe trucuri în mânecă. Printr-o altă mică gimnastică a ADN-ului, aceștia își pot schimba porțiunile Fc, tija formei Y, cu altele diferite. Un anumit anticorp își poate păstra capacitatea de a se lega de un antigen specific, dar în același timp poate trece de la a fi legat de suprafața celulei B (IgM) la a fi o proteină liberă în sânge (IgG). Sau poate trece la producerea de IgA, frecvent întâlnită în intestin, sau IgE, care este importantă pentru răspunsul la paraziți și este implicată în alergie (a se vedea capitolul 12).

Toate aceste manipulări rafinate dezvăluie modul în care *generarea diversității*, uneori abreviată ca GOD, este realizată prin ceea ce am putea numi semi-aleatorism gestionat, pentru a crea un repertoriu de anticorpi noi din care să se facă selecția. *Gestionat* deoarece bucățile aleatorii de secvențe de anticorpi, deși mici și discrete, în combinație formează o proteină completă. Un sistem complet aleatoriu, precum maimuțele proverbiale care dactilografiază operele complete ale lui Shakespeare, este de neimaginat, dar prin înlocuirea secțiunilor discrete într-un mod semi-aleatoriu, generarea de anticorpi exploatează caracterul aleatoriu în cadrul unui cadru. Pentru a extinde analogia și mai mult, maimuțele sau, mai probabil, computerele[16] ar putea avea mai multe șanse de a fi poeți prin preluarea unei fraze precum (poeți, priviți în altă parte acum) "Te voi compara cu o zi de primăvară? Ești mai frumoasă și mai răcoroasă" și înlocuind cuvintele la întâmplare pentru a ajunge la ceva mai sublim.

Anticorpii: noile medicamente minune

Încă de la descoperirea anticorpilor, pe care Ehrlich i-a numit în mod adecvat gloanțe magice, cercetătorii au visat că puterea și specificitatea acestora ar putea fi manipulate pentru a ținti direct bolile, prin producerea lor artificială. Dar înainte ca visul să devină realitate, trebuia rezolvată problema cultivării în laborator a unei clone de celule B care să exprime un singur anticorp specific. Cum am putea selecta din miliardele de celule B acea celulă care produce anticorpul dorit, apoi să o clonăm și să o creștem ca sursă durabilă de anticorpi "monoclonali".

În anii 1960, știam deja cum să fuzionăm celulele pentru a crea hibrizi, în care conținutul lor este amestecat într-o singură membrană, ca atunci când două bule de săpun se unesc și devin una. Remarcabil, unele celule hibride sunt viabile și pot păstra cromozomii ambelor celule parentale. Cesar Milstein, un om de știință argentinian care lucra la Cambridge (Regatul Unit) în anii 1970, studia tumorile de celule B, numite mielom, care secretă anticorpi - același tip de celule pe care Edelman le-a folosit pentru a produce proteine pentru studiile sale privind structura anticorpilor. Milstein a experimentat prin fuziunea celulelor mielomului de șoarece cu celulele B, care au produs molecule hibride de anticorpi din cele două celule parentale. În 1970, el a susținut un seminar la Institutul din Basel, care l-a inspirat pe un tânăr om de știință, George Kohler, să se alăture grupului său din Cambridge. Odată instalat în noul său laborator, Kohler a fuzionat celule B din splina de șoarece cu una dintre liniile celulare de mielom ale lui Milstein. Hibrizii rezultați preluat multe dintre proprietățile celulelor parentale: erau nemuritori, la fel ca mielomul, dar unii secretau anticorpi codificați de genele din celulele splinei de șoarece. Celulele fuzionate erau suficient de robuste încât celulele hibride individuale puteau fi cultivate pe termen nelimitat ca clone care secretau un singur tip de anticorp cu o singură specificitate, ca o resursă permanentă. Celulele au fost denumite hibridoame7 , iar produsele lor au devenit cunoscute sub denumirea de anticorpi monoclonali.

Kohler și Milstein au întrebat Consiliul de Cercetare Medicală (MRC), care îi finanța, despre posibilitatea de a solicita un brevet pentru invenția lor, dar răspunsul destul de condescendent a fost că ei (MRC) nu puteau prevedea nicio aplicație posibilă a descoperirii. Milstein era de școală veche. Era un om atrăgător și fermecător, foarte interesat de cultură. În weekend, lua

ultimul tren de la Londra la Cambridge, după un concert sau un spectacol de teatru. Acest argentinian blând își dorea ca știința să fie folosită nu pentru profit, ci în beneficiul tuturor, în special al celor săraci și dezavantajați.

La început, anticorpii monoclonali au fost produși cu celule de la șoareci imunizați. Pe măsură ce șoarecele răspunde la antigen, celulele B sunt recoltate din splina acestuia și fuzionate cu celule dintr-o linie celulară de mielom în cultură, pentru a produce hibridomii. Sute de celule hibridom unice sunt apoi distribuite, câte o celulă per puț, în tăvi de plastic pentru culturi celulare, unde cresc și se divid. În acest stadiu, celulele hibride sunt delicate și, pe lângă mediul lichid care conține toți nutrienții de care au nevoie, ele trebuie cultivate cu celule "hrănitoare" - unele benigne - pentru a le stimula să crească. Se prelevează un mic eșantion din fiecare puț pentru a determina care dintre ele produce anticorpi la antigenul utilizat pentru imunizarea șoarecelui. Aceste hibridome pozitive pot fi extinse în cantități mari pentru a purifica anticorpul pe care îl secretă.

Anticorpii monoclonali de șoarece nu sunt ideali pentru terapia umană deoarece provoacă un răspuns imun. Acestea sunt proteine străine, astfel încât noi producem anticorpi împotriva lor, chiar dacă ele însele sunt anticorpi. Pentru a depăși această problemă, putem utiliza ingineria genetică pentru a-i "umaniza", astfel încât să fie tolerați atunci când sunt injectați în fluxul sanguin.

În prezent, anticorpii pot fi produși și selectați în mod artificial prin utilizarea în laborator a unei proceduri gestionate, semi-aleatorii, care imită procedura din natură. Fagii, virușii care trăiesc în bacterii pe care i-am prezentat în capitolul 3, pot fi modificați prin inserarea ADN-ului uman astfel să producă o proteină care este jumătate fag, jumătate umană. În acest fel, secțiunea de anticorp care leagă antigenul poate fi prezentată pe exteriorul fagului sub forma unui anticorp *fals*. O "bibliotecă" de miliarde de astfel de anticorpi poate fi creată prin amestecarea secvențelor genetice care codifică regiunea variabilă a anticorpilor reali. Pentru a pescui numai anticorpii care se leagă bine de antigenul țintă, fagii sunt împrăștiați pe un vas de plastic acoperit cu antigen. Cei care se leagă se lipesc de antigenul pe farfurie, în timp ce cei care nu se leagă sunt îndepărtați prin spălare, într-un

proces numit "panning", un termen împrumutat de la procedura de căutare a aurului. Substanțele care se leagă sunt apoi reintroduse în gazda lor *E. coli* și cultivate în număr mare pentru o a doua rundă de "panning". Procesul poate fi repetat de mai multe ori. În această etapă, câțiva dintre cei mai buni lianți pot fi mutați aleatoriu pentru a obține o potrivire și mai bună cu antigenul. După cum s-a explicat mai sus, în cazul nostru, anticorpii sunt supuși unui proces de *maturizare a afinității* în care sunt mutați și apoi sunt cei cu cea mai strânsă potrivire. În mod similar, cele mai bune fragmente de legare dintr-o bibliotecă de afișare a fagilor pot fi diversificate prin mutarea lor aleatorie, apoi produsele sunt reintroduse în alte runde de selecție pentru a obține legături și mai strânse. Procesul pare complicat, dar, la fel ca multe tehnici din biologia moleculară, după o perioadă de dezvoltare minuțioasă, acesta devine în cele din urmă mai mult sau mai puțin obișnuit.

Povestea anticorpilor nu se încheie aici, deoarece continuă să fie îmbunătățiri. O evoluție extragerea celor mai buni anticorpi direct de la un pacient uman care răspunde deja la o infecție, mai degrabă decât de la un șoarece imunizat. O persoană infectată va produce anticorpi utili, așa că de ce să nu luăm o parte din celulele sale B, să le identificăm pe cele care produc anticorpul dorit și să le cultivăm? Putem utiliza un virus pentru a imortaliza celulele B specifice omului, făcându-le să se dividă continuu, evitând procesul laborios de fuziune celulară pentru a obține un hibridom. Secvențele de ADN pentru anticorpul corespunzător pot fi apoi modificate în continuare, dacă este necesar.

Poate vă întrebați: de ce nu putem injecta pur și simplu anticorpi de la altcineva sau de la un animal care a fost imunizat? La urma , copiii beneficiază de anticorpii mamei lor atunci când aceștia traversează placenta în al treilea trimestru de sarcină și în laptele matern, în special colostrul produs de o mamă care alăptează în primele câteva zile după naștere. Unele preparate timpurii de anticorpi au fost într-adevăr realizate din ser de cal, oaie sau iepure. Avantajul imunității pasive, așa cum este numită, este că este disponibilă instantaneu. Ea este încă utilizată pentru aplicații urgente, cum ar fi contracararea mușcăturii unui șarpe sau a unui câine turbat. La prima vedere, pare o idee bună, dar nu este lipsită de probleme. Atunci când o doză de ser de cal, de exemplu, este unui pacient uman, sângele acestuia este brusc infuzat cu o cantitate mare de proteine străine. Sistemul imunitar

răspunde prin producerea de anticorpi la toate proteinele calului, inclusiv la anticorpii calului. Deoarece anticorpii sunt în formă de Y, ei se pot lega de două antigene, astfel încât formează ușor o rețea de complexe imune. (Pentru a conceptualiza acest lucru, haosul care ar apărea dacă ați cere sutelor de spectatori la un meci de fotbal să se țină de mână cu câte doi străini). După o doză de ser de cal, un pacient ar putea avea febră timp de câteva zile sau săptămâni, înainte ca complexele să fie în cele din urmă eliminate. Acest lucru ar putea fi acceptabil pentru a trata o mușcătură de șarpe care pune viața în pericol, dar nu este recomandat pentru tratamentele de rutină.

combină funcția cu specificitatea, anticorpii monoclonali au devenit noile medicamente minune. Sute au fost aprobate pentru tratamentul bolilor imunologice, pentru direcționarea, blocarea sau stimularea proceselor fiziologice, inclusiv pentru cancer, după cum vom vedea în capitolul 12. Un astfel de anticorp a fost visul predecesorului meu în departamentul de patologie din Cambridge,[1] Hermann Waldman. Ca în cazul multor inovații, a fost nevoie de multă perseverență și dedicare înainte ca acesta să fie acceptat; deși uneori cercetarea este incredibil de interesantă, a fost descrisă și ca împingerea unei pietricele pe un deal cu nasul. Începând din 1979, obiectivul lui Waldmann a fost să găsească un anticorp care să se lege de celulele T din sânge pentru a suprima răspunsul imun la transplanturi, astfel încât acestea să fie acceptate de un primitor. El a dezvoltat unul pentru CD52, o moleculă de pe celulele T și B mature. Acest anticorp a fost denumit Campath-1 și a fost "umanizat", adică proiectat astfel încât să nu fie recunoscut ca străin de sistemul imunitar al gazdei. Acesta s-a dovedit a fi util în transplant, precum pentru unele tipuri de leucemie. La acea vreme, companiile farmaceutice erau sceptice cu privire la beneficiile anticorpilor monoclonali, încă fixate pe medicamentele chimice de mici dimensiuni, iar majoritatea marilor companii farmaceutice respingeau "produsele biologice", considerându-le prea complicate. Între timp, Campath-1 (redenumit apoi Alemtuzumab)[f] a fost testat în poliartrita reumatoidă pentru a vedea dacă, prin blocarea celulelor limfoide, pacienții ar obține o oarecare ameliorare a inflamației. Acesta nu a fost deosebit de eficient, producând câteva efecte secundare, iar sprijinul comercial, esențial pentru producția sterilă la scară largă și pentru studiile clinice, a fost retras. De-a lungul anilor, anticorpul a fost preluat de diverse companii, pentru ca apoi să fie

abandonat și vândut mai departe. Waldmann nu a renunțat. Se bănuia că anticorpul ar putea fi benefic în cazul pacienților cu SM, în care celulele T activate atacă tecile de mielină ale neuronilor (capitolul 11). Colegii clinicieni ai lui Waldmann au început o colaborare pentru a injecta anticorpul în pacienți pentru a le epuiza celulele T și B, pentru a evita ca acestea să se deplaseze și să atace neuronii din creier. A fost nevoie de încă un deceniu pentru a cel mai bun moment pentru administrarea anticorpului, care s-a a fi la începutul evoluției bolii. Dacă este administrat târziu în evoluția bolii, inflamația este oprită, dar handicapul continuă să progreseze pe măsură ce neuronii, afectați mai devreme, se ofilesc. Ca dovadă a succesului medicamentului, jucătorul profesionist de golf Tony Johnstone a fost destul de norocos să participe la un studiu timpuriu, imediat după ce simptomele SM au început să apară. După ce inițial i s-a spus că nu va mai juca golf niciodată, SM a lui Tony a fost oprită din fașă 8Campath-1 a avut nevoie de treizeci de ani pentru a fi dezvoltat pentru a ajuta pacienții ca Tony.

În prezent, anticorpii monoclonali reprezintă o afacere mare, estimându-se că în curând vor avea o cotă de piață de peste 100 de miliarde de dolari. De la începuturi modeste într-un mic laborator de cercetare, acești anticorpi au devenit o poveste de succes, ușurând suferința și vindecând unele forme de cancer. A fost nevoie de un secol de cercetare pentru a trece de la conceptele simple ale lui Ehrlich la stadiul actual al tehnologiei, în care putem imita metodele naturii și produce laborator un anticorp specific pentru aproape orice componentă biologică. *Gloanțele* sale *magice* s-au ridicat la înălțimea numelui lor. În unele cazuri, acestea pot fi înarmate cu toxine sau substanțe radioactive pentru a abla celulele canceroase. Sau pot funcționa prin recrutarea complementului sau a celulelor ucigașe după legare. Alternativ, unii anticorpi pot fi concepuți pentru a bloca procese, prevenind inflamația, ameliorând bolile cronice, după cum vom vedea în capitolul 11. Exploatarea puterii și specificității anticorpilor a fost unul dintre cele mai remarcabile progrese medicale ale secolului trecut.

* Evreilor nu li s-a permis să cumpere o casă în La Jolla, San Diego, acum un centru de excelență în cercetare, până în 1964!

* Computerele (și unii poeți) generează până acum poezii memorabile, deși algoritmii lor funcționează mai bine dacă li se oferă un cadru, un stil recunoscut.

1

Departamentul de patologie din Cambridge este cunoscut și pentru așa-numitele teste Coombs, dezvoltate de Robin Coombs, care au fost utilizate pentru monitorizarea cazurilor de anemie.

f Nomenclatura anticorpilor este sistematică: prefixul este un nume de medicament aleatoriu, distinct; substemul indică ținta (tu pentru tumoră); sursa - h pentru uman, o pentru șoarece; zu pentru umanizat; mab pentru anticorp.

Sergent major

Celule T

Celulele T sunt orchestratorii răspunsului imun adaptiv. Ele poartă pe suprafața lor receptori de rearanjare, înrudiți cu cei de pe celulele B, care detectează antigenele legate de proteine de suprafață speciale de pe alte celule, numite molecule MHC. Unele celule T sunt ucigașe puternice, atacând celulele infectate cu mare precizie. Altele activează imunitatea, se asigură că anticorpii corespunzători sunt produși și că macrofagele sunt stimulate.

Fiecare linguriță de sânge uman conține peste un milion de celule speciale, celulele T care, atunci când sunt recrutate, intră în luptă atunci când o infecție se instalează. Celulele T sunt de diferite tipuri. Celulele T ucigașe sunt de neegalat când vine vorba arme inteligente; ele pot detecta și o celulă care conține urme extrem de mici ale unui organism infecțios. Alte celule T, cele ajutătoare, stimulează celulele B să producă anticorpi puternici și determină macrofagele să înghită organismele. Și, atunci când infecția a fost controlată, un alt set de celule T, regulatoarele, anunță încetarea focului, pentru a evita un măcel inutil.

Celulele T au o putere impresionantă. Spitalul Northwick Park a fost decorul improbabil pentru cel mai dezastruos studiu farmaceutic din era modernă. Ați fi putut fi iertați dacă ați fi crezut că nimic interesant nu se va întâmpla în acest edificiu de beton banal. Când a fost construit în 1970, într-una din suburbiile Londrei, spitalul a fost conceput pentru a avea *o arhitectură nedeterminată, fără un plan final*. Cel mai notoriu pacient al său a fost generalul Augusto Pinochet, dictatorul chilian în vârstă de 84 de ani, care a fost internat în ianuarie 2000 pentru controale medicale în timp ce se lupta cu extrădarea pentru crimă și tortură. Într-o notă mai pozitivă, înainte de a deveni cunoscut în muzica pop, trupei Duran Duran, Simon Le Bon, a pășit pe coridoare ca portar de teatru. Cu toate acestea, notorietatea Northwick Park a fost mai bine stabilită pe 13 martie 2006, în timpul unui

proces de rutină cu medicamente. În această dimineață cenușie, opt voluntari sănătoși au fost recrutați, cu un stimulent de 2 000 de lire sterline fiecare, pentru a participa la ceea ce trebuia să fie un test neexcepțional al unui nou medicament. Într-o cameră de spital utilitară, șase au primit medicamentul intravenos, iar doi au primit un placebo de control. Studiul a fost efectuat "în orb", astfel încât, la momentul respectiv, cei care au primit placebo nu știau cine sunt nici cât de norocoși au fost. Erau pe cale să afle într-un mod dramatic. La scurt timp după ce au primit injecția, unii dintre voluntari s-au plâns de dureri de cap, vărsături și umflături. Din fericire, studiul a avut loc într-un spital, deoarece voluntarii s-au îmbolnăvit atât de repede încât au trebuit să fie transferați la secția de terapie intensivă. Din fericire, toți au supraviețuit, deși cei mai grav afectați și-au pierdut degetele de la mâini și de la picioare. Ce era acest medicament exploziv? Era un anticorp numit TGN1412 care comportamentul celulelor T. Acesta fusese deja testat în condiții de siguranță la maimuțele macaque, fără efecte adverse, iar voluntarii umani au primit doar 1/500 din doza maimuțelor. Compania care a dezvoltat anticorpul, o firmă germană numită TeGenero, a crezut, în mod eronat după cum s-a , că acesta va reduce răspunsul celulelor T umane. În schimb, a provocat activarea pe scară largă a acestor celule, care au stimulat apoi o furtună de citokine, un termen potrivit, deși în acest caz a fost mai degrabă un tsunami. Un ziar tabloid, nu renumit pentru moderarea stilului său de raportare, a trâmbițat: "Procesul de testare a medicamentului Elephant Man a făcut ca voluntarii să se zvârcolească în agonie și să vomite înainte ca sistemul lor imunitar să se prăbușească și să sufere de insuficiență multiplă a organelor". Veți fi încântați să aflați că reglementările care reglementează modul în care se desfășoară astfel de teste au fost modificate dramatic și că o serie de alți anticorpi împotriva celulelor T sunt acum salvatori de vieți, după cum vom vedea în capitolele următoare.

După cum a arătat studiul TGN1412, celulele T, fie că sunt ucigașe nemiloase sau ajutătoare puternice, trebuie să fie controlate cu strictețe. Ele par destul de inocente; celulele T sunt mici celule albe rotunde din sânge, parte a dinastiei limfocitelor. Se numesc celule T pentru că, așa cum vom vedea, trec organ numit timus pentru a-și obține pintenii. Ca și celulele B, care produc anticorpi, celulele T sunt singurul alt grup de celule din sistemul nostru imunitar care au receptori codificați prin rearanjarea

genelor, iar fiecare clonă exprimă un singur tip de receptor unic. De asemenea, la fel ca celulele B, celulele T recunosc și leagă antigenele prin intermediul acestor receptori foarte variabili. Principala funcție a celulelor B este de a produce anticorpi, dar celulele T au o varietate de roluri, dintre care multe implică interacțiunea cu alte celule.

Celulele T primesc instrucțiuni de la moleculele MHC

După cum s-a menționat în capitolul anterior, anticorpii recunosc antigenele intacte, care pot fi proteine, carbohidrați sau lipide prezente pe suprafața microbilor, cum ar fi bacteriile sau virușii. În schimb, receptorul celulelor T este specializat în legarea de fragmente scurte de proteine, peptide care sunt legate de un grup special de proteine de pe suprafața tuturor celulelor, moleculele MHC. Pentru celulele T, aceste peptide sunt ca niște coduri de bare tridimensionale, afișate pe suprafața celulei infectate, legate într-o canelură a moleculei MHC, formă în care sunt "prezentate" celulelor T. De fapt, moleculele MHC prezintă semnale ale infecției pentru a fi examinate de celulele T.

Moleculele MHC sunt fabricate dintr-un set de gene grupate într-o regiune a genomului cunoscută sub numele de complexul major de histocompatibilitate. (Acesta este subiectul capitolului următor, dar o scurtă explicație este necesară aici). Genele MHC se împart în două tipuri: clasa I și clasa II.* Moleculele de clasă I și de clasă II colectează fragmente mici de proteine de la agenții patogeni și le semnalizează la suprafața celulei, unde sunt prezentate pentru inspecție de către celulele T. Dacă receptorul de pe celula T recunoaște fragmentul de peptidă ca provenind de la un invadator străin, acesta intră în acțiune. Proteinele de clasă I sunt specializate în captarea peptidelor provenite de la microbi, cum ar fi virușii, din interiorul celulei, pe care le prezintă celulelor T ucigașe, astfel încât acestea elimină celula infectată înainte ca virusul să aibă șansa de a se replica. Proteinele de clasă II, în schimb, se ocupă de proteinele străine care au fost colectate din afara celulei, pe care le prezintă celulelor T ajutătoare. După cum sugerează și numele lor, aceste celule T ajută alte celule, cum ar fi celulele B, să producă anticorpii corespunzători prin contact de la celulă la celulă, precum și prin producerea de citokine.

Descoperirea timusului

Având în vedere importanța celulelor T, imunologii sunt jenați că au rămas ignoranți în privința lor atât de mult timp. Până în 1953, știam că un număr mare de aceste celule mici erau aruncate constant sânge din limfă, dar credeam că apoi dispăreau. S-a propus chiar ca ele să fie folosite ca hrană pentru alte celule. Celulele T au primit atenție, până când un tânăr australian, Jacques Miller*, a călătorit la Institutul de Cercetare a Cancerului din Londra pentru a obține un doctorat, care i-a fost acordat în 1960. La acea vreme, el studia leucemia, despre care credea că începe în timus, micul organ situat între stern și plămâni (a nu se confunda cu tiroida, care se află puțin mai sus în gât). El a îndepărtat timusul de la șoarecii nou-născuți și a constatat că aceștia au început să piardă în greutate și s-au îmbolnăvit. Erau incapabili să reziste infecțiilor și să respingă țesuturile străine. Concluzia sa a fost că timusul are ceva de-a face cu dezvoltarea sistemului imunitar. În 1966, Miller s-a întors la Melbourne pentru a lucra la Institutul Walter și Eliza Hall, menționat în capitolul anterior t El a propus că există două tipuri majore de limfocite: celulele B producătoare de anticorpi din ultimul capitol și celulele T, numite astfel deoarece trec prin timus, un țesut fără nicio funcție cunoscută la acea vreme. Așadar, Miller a devenit ultima persoană care a descoperit funcția unui organ uman - cu excepția cazului în care există alte organe necunoscute bine ascunse în noi. Anunțul său la o întâlnire din 1968 nu a fost bine primit. A declanșat reproșul nedisimulat al unui om de știință gelos, din vechea gardă, potrivit căruia B și T erau prima și ultima literă din "bullshit"1. Ca în cazul multor descoperiri revoluționare, reacția inițială a celor care nu le-au făcut a fost scepticismul. Deși unii au considerat că Miller merita Premiul Nobel, descoperirea timusului a devenit legată de un alt om de știință, Robert A. Good. Acesta a fost un pediatru american extrovertit care a făcut legătura între timus și deficitul de celule T, la puțin timp după publicarea fără ambiguitate experimentală a lui Miller. Unii oameni îi atribuie lui, la fel ca lui Miller, descoperirea funcției timusului, însă frauda cu "șoarecele pictat" din laboratorul lui Good (a se vedea capitolul 10) i-a afectat reputația și, întrucât premiul Nobel ar fi trebuit să fie împărțit cu Good, Miller a ratat ocazia.[2]Abia în anii 1970 s-a realizat că celulele T au o serie de roluri distincte în uciderea celulelor infectate și în ajutarea celulelor B să producă anticorpi.

Experții culinari pot fi familiarizați cu glanda timus. Numele provine din grecescul *thumos* pentru mânie sau suflet, probabil din cauza localizării sale în locul în care ne punem mâna dreaptă deasupra inimii pentru a indica hotărârea. În unele societăți, timusul de vițel sau de miel este o delicatesă culinară cunoscută, alături de pancreas, ca turtă dulce. Aceste părți ale anatomiei, care nu au nimic de-a face cu pâinea, erau cândva populare pe mesele britanicilor, dar de atunci aproape au dispărut. Francezii nu sunt atât de pretențioși cu mâncarea lor, iar timusul este foarte apreciat de bucătari și gurmanzi. Sânii dulci au o textură ușoară și sunt moi, nu gumoși dacă sunt ușor prăjiți. Pacienții cu sindrom DiGeorge nu au timus funcțional și suferă de o serie de infecții. Ei au celule B, dar acestea sunt literalmente "fără ajutor" și acești pacienți nu au imunitate adaptivă.

Superfamilia Ig

În capitolul anterior, am văzut cum celulele B își rearanjează genele pentru a produce o mare varietate de receptori și anticorpi. De asemenea, receptorii de pe celulele T sunt codificați de gene care au multe regiuni diferite care se reunesc în miliarde de combinații diferite pentru a produce receptori. Cu toate acestea, receptorii de pe celulele T au o structură mai simplă decât cei de pe celulele B. Ei constau din două lanțuri care seamănă cu partea Fab a unui anticorp, cu alte cuvinte doar partea variabilă. Dar, spre deosebire de anticorpi, aceștia sunt bine ancorați la suprafața celulei și nu ajung niciodată să fie secretați. Receptorii celulelor T au propriul lor set de gene de rearanjare care sunt diferite ca dimensiune și aranjament față de anticorpi, dar care foarte mult cu părțile comerciale ale anticorpilor. Atunci când apreciem că toate genele trebuie să evolueze în cele din urmă din genele existente printr-un proces de duplicare și realocare, acest lucru are sens. Receptorii celulelor T și anticorpii fac parte dintr-o familie de succes, o dinastie, care a apărut prin duplicare, printr-un fel *xeroxare* a genelor. Există sute de proteine cu similitudini cu receptorii și anticorpii celulelor T și B, deși puține au capacitatea lor rafinată de a se rearanja. Toate fac parte așa-numita superfamilie a imunoglobulinelor, sau Ig.*

De ce superfamilia Ig are atât de mult succes încât a dat naștere la atât de multe asemănări? Secretul constă în faptul că coloanele vertebrale ale acestor proteine formează o structură stabilă, dar, în același timp, alte părți

sunt foarte flexibile. Lanțul polipeptidic, șirul de aminoacizi formează proteina, este pliat pe sine de mai multe ori înainte și înapoi ca un papion. Șirurile lungi sunt așezate perfect una lângă alta și sunt legate, blocate la locul lor, precum mijlocul arcului. Buclele, unde lanțul se răsucește pe el însuși, pot varia cât doresc, dar miezul proteinei rămâne conservat. Diferitele proteine din superfamilia Ig se leagă de o varietate de molecule țintă prin structurile variabile "plug-and-play" la capetele buclelor. Este ușor de observat cum, în cursul evoluției, câteva modificări ale secvenței polipeptidice de la buclele lanțului ar putea crea un loc de andocare diferit pentru a se fixa pe o nouă țintă. Nucleul rămâne intact, dar capetele de activitate variază, ca și cum ai avea o selecție de accesorii diferite pentru mixerul tău.

O epidemie de notorietate, cauzată de epuizarea celulelor T, a precipitat o conștientizare dură a rolului lor crucial în imunitate. În 1981, Centrul pentru Controlul Bolilor din Atlanta, Georgia (SUA) a observat un grup neobișnuit de infecții fungice și virale oportuniste la tinerii din Los Angeles, în rândul comunității gay și al consumatorilor de droguri intravenoase. De asemenea, un cancer rar, sarcomul Kaposi, a început să apară în acest grup, iar medicii au suspectat că aceste boli se datorează unui fel de deficiență imunitară. Virusul cauzal a fost identificat la Institutul Pasteur din Paris în mai 1983. La sfârșitul acelui an, 1 292 de persoane au murit din cauza a ceea ce a devenit cunoscut sub numele de sindromul imunodeficienței dobândite sau SIDA. Virusul, denumit virusul imunodeficienței umane (HIV), s-a răspândit în rândul partenerilor sexuali, precum și prin intermediul produselor din sânge contaminate utilizate pentru tratarea hemofiliei și a beneficiarilor de transfuzii de sânge. În 1985, peste 20 000 de cazuri la nivel mondial, însă până în 2010, 35 de milioane de persoane erau seropozitive pentru virus. În prezent, cea mai mare parte a transmiterii HIV se face pe cale heterosexuală și sunt afectați un număr egal de bărbați și femei. Dezvoltarea inteligentă și agresivă a medicamentelor împotriva HIV a condus la una dintre cele mai de succes campanii îndreptate împotriva unei boli, iar în prezent majoritatea persoanelor infectate cu HIV, cel puțin în țările în care medicamentele sunt disponibile, nu ajung să dezvolte SIDA. Virusul utilizează CD4, o proteină care se găsește în special pe suprafața celulelor T helper, pentru a intra în aceste celule. Infecția cu HIV nu induce SIDA rapid și, uneori, oamenii se simt relativ bine timp de un deceniu după

ce au devenit pozitivi pentru virus, deși sunt infecțioși în această perioadă. Inițial, virusul este controlat de așa-numitele celule T citotoxice sau CD8, care omoară celulele T helper infectate cu HIV, dar, în cele din urmă, virusul depășește acest control imunitar și începe să se reproducă mai extensiv, ducând la moartea unui număr mare de celule T CD4. Pe măsură ce numărul de celule T helper scade, organismul este mai puțin capabil să atace celulele infectate, iar povara virusului crește. Cu cât celulele T helper sunt mai puține, cu atât sistemul imunitar devine mai slab. Pentru fiecare zece persoane care au murit de SIDA în 2016, alte optsprezece au fost infectate cu HIV. Influența pe largă a celulelor T ajutătoare explică gama devastatoare de infecții cu bacterii, virusuri, ciuperci și paraziți, precum și de cancere, frecvente la pacienții HIV/SIDA netratați, atunci când celulele lor T ajutătoare sunt epuizate. În ciuda investițiilor de peste un miliard de dolari, nu există niciun vaccin împotriva HIV. O problemă majoră este faptul că HIV se modifică atât de rapid încât, chiar dacă se produc anticorpi împotriva unei tulpini, apar altele și scapă.

După cum s-a menționat mai sus, genele care codifică proteinele din superfamilia de molecule Ig s-au duplicat și au divergent de-a lungul timpului. Cu toate acestea, evoluția este un proces lent și poate dura milioane de ani pentru ca o nouă rudă să apară. Imunoglobulinele și receptorii celulelor T sunt singurii doi membri ai acestui grup de elită de proteine umane despre care se știe că ocolesc această problemă, folosind trucul de a "evolua" în interiorul nostru, pe măsură ce se rearanjează pentru a produce secvențe diferite în celule diferite. La fel ca imunoglobulinele, receptorii celulelor T sunt formați din două lanțuri polipeptidice, iar genele care codifică cele două proteine utilizează o schemă de rearanjare

similară celei descrise pentru

anticorpii în capitolul anterior, dar pentru celulele T acest lucru are loc în timus. Acestea sunt compuse din numeroase regiuni variabile (V), de diversitate (D) și de joncțiune (J), care se recombină aleatoriu, cu ajutorul enzimelor RAG1 și RAG2, pentru a produce un număr mare de receptori diferiți. Ambele lanțuri polipeptidice suferă aceste rearanjări genetice unice, rezultând că fiecare celulă T are un receptor diferit. Aceste celule T sunt descrise ca fiind naive. Pe parcursul călătoriei lor în timus, organul elimină

orice celulă cu receptori care ar putea fi inutilă sau, mai rău, care ar putea ataca țesuturile sănătoase.

Recunoașterea din afara celulei este transmisă în interior

Odată ce celulele T au trecut de selecția de paradă a identității în timus, ele sunt libere să patruleze prin sânge, unde doar un mic procent va fi util, restul fiind ignorate și, în cele din urmă, eliminate. Receptorii lor caută moleculele MHC încărcate cu peptide. Dacă receptorul recunoaște peptida ca fiind străină, atunci celula T răspunde. Întrebarea care a nedumerit generații întregi de cercetători a fost: cum transmite receptorul informațiile de la suprafața celulei la interiorul acesteia, astfel încât să poată răspunde? Acum știm că, atunci când receptorul celulei T se leagă de o moleculă MHC cu peptida sa de pe o altă celulă, alte proteine, numite co-receptori, se alătură pentru a declanșa o reacție în lanț prin așa-numitele molecule de "semnalizare" din interiorul celulei, sfârșind prin activarea genelor din nucleu care produc citokine și determină divizarea celulei T Este remarcabil faptul că, deși fiecare celulă T poartă aproximativ 20 000 de receptori identici pentru moleculele MHC, implicarea unui număr foarte mic dintre acești receptori (estimările variază între 1 și 10) este suficientă pentru a declanșa acțiunea celulei.3

Cum putem vizualiza celulele care comunică prin intermediul receptorilor lor? Să presupunem că o celulă a fost mărită la dimensiunea unei mingi de fotbal; o proteină medie de pe suprafață ar avea o înălțime de numai 0,3 mm -doar vizibilă cu ochiul liber.[4] spus, dacă un receptor ar fi de dimensiunea unui om, suprafața celulei ar fi de 10 kilometri pătrați. Cum este posibil ca molecule atât de mici, cum ar fi molecula MHC care poartă o peptidă în canelura sa și receptorul său de celule T, să se găsească reciproc, atunci când două celule intră în contact? Pentru a simplifica puțin lucrurile, ne-am putea imagina că celulele se strivesc ca două baloane semiumflate, mai degrabă decât ca mingi de fotbal rigide. Evoluțiile tehnologice continue ne permit să pătrundem în această nano-lume și ne arată că receptorii de pe suprafețele celulelor nu sunt distribuiți la întâmplare, ci sunt grupați în grupuri[5]. Ei nu plutesc pur și simplu în membrana celulei, ci sunt dispuși sub formă de insule proteice și sunt organizați din interiorul celulei prin intermediul schelelor, astfel încât receptorii și partenerii lor pot interacționa

la interfața dintre cele două baloane. Modul în care se realizează această remarcabilă este misterios, în special atunci când se apreciază că fiecare celulă T examinează nu doar una, ci în jur de douăzeci de alte celule, ca potențiale ținte, în fiecare oră.

Terapii cu celule T

Sensibilitatea și puterea uluitoare ale celulelor T pot fi folosite în avantajul nostru în atacarea cancerului. O abordare, care generează un mare entuziasm, ia celule T de la un pacient, le crește în cultură și apoi le modifică prin introducerea ADN-ului care codifică *receptorii antigenici chimeri,* care sunt concepuți în laborator pentru a se agăța în mod specific de celulele tumorale atunci când celulele T sunt injectate înapoi în pacient. Această așa-numită terapie celulară CAR-T este în prezent utilizată pe scară largă împotriva anumitor tipuri de cancer al celulelor sanguine, cum ar fi leucemiile și limfoamele. Tratamentul experimental de ultimă oră pentru aceste tipuri de cancer implică o inginerie și mai sofisticată a celulelor T, de neconceput în urmă cu doar câțiva ani. În prezent, este posibil să se modifice secvența de ADN din celulele T pentru a le face să distrugă celulele rătăcitoare cu mare precizie. Spitalul Great Ormond Street din Londra a anunțat recent tratamentul cu succes al unei fete de treisprezece ani, Alyssa, care suferea de creșterea necontrolată a propriilor celule T din cauza unui cancer numit leucemie limfoblastică acută6 . În cazul lui Alyssa, chiar celulele care trebuiau să o protejeze creșteau necontrolat. Echipa a prelevat celule T de la un donator și, în mod minuțios, a modificat cu precizie secvența ADN a acestora, utilizând o tehnică numită editare genetică CRISPR (a se vedea capitolul 18), care modifică fără întrerupere codul genelor în funcție de necesități. Prin efectuarea mai multor astfel de modificări, celulele T au fost proiectate pentru a ucide în mod specific celulele T necinstite ale lui Alyssa, lăsând țesuturile normale neatinse.

Mai multe tipuri de celule T

Până acum, am menționat cele două tipuri majore de celule T. În primul rând, celulele T ucigașe, sau citotoxice, care omoară celulele infectate cu virusuri. Acestea interacționează în principal cu peptidele prezentate în canelurile moleculelor MHC de clasă I. În al doilea rând, celulele T

"ajutătoare", mai prietenoase, interacționează cu celulele B și macrofagele care prezintă peptide legate în canelurile moleculelor MHC de clasa II.

După zeci de ani de muncă minuțioasă, ideea simplă a celor două tipuri de celule T a devenit mai complexă decât ne-am imaginat inițial. În prezent, există cel puțin cinci tipuri diferite de celule T ajutătoare cu funcții diferite. Un tip, celulele T Th1, stimulează macrofagele să înghită și să ucidă bacteriile și încurajează producția de celule T citotoxice. Celulele Th2, în schimb, sunt specializate în tratarea paraziților mari din afara celulelor. Ele fac acest lucru provocând celule precum mastocitele să elibereze substanțe care cresc producția de mucus și, în unele cazuri, induc vărsături pentru a expulza parazitul (a se vedea capitolul 12). Un al treilea tip de celule T helper, Thi7, stimulează inflamația, în special prin activarea neutrofilelor, câinii de atac ai imunității, pentru a face față infecțiilor bacteriene. Un al patrulea tip, celulele helper foliculare sauTfh, se localizează în ganglionii limfatici, unde ajută celulele Bsă producă anticorpi specifici. În sfârșit, celulele T reglatoare, sau Tregs, suprimă activitatea celulelor T. Acestea sunt diplomații; ele pun frână răspunsurilor imunitare și previn supraactivitatea imunității odată ce infecția a dispărut. Probabil că acționează prin producerea de citokine care atenuează răspunsul imun și prin inhibarea interacțiunilor de la celulă la celulă. După cum vom vedea în capitolele următoare, celulele Treg sunt vitale pentru controlul răspunsurilor imunitare supraexuberante în cazul afecțiunilor autoimune și al alergiilor. Prin înăbușirea artificială a funcției celulelor Treg putem spori răspunsul imun la cancer.

Atunci când apare o infecție, există posibilitatea de a alege ce tipuri de celule T sunt stimulate. De exemplu, cea mai bună strategie pentru combaterea infecției cu un parazit ar putea fi inducerea celulelor Th2, în timp ce pentru infecțiile bacteriene ar putea fi mai adecvată Th17 sau Th1 dacă bacteriile se află în interiorul celulelor. Tipul de răspuns invocat depinde de natura amenințării, care poate fi interpretată de receptorii din sistemul înnăscut, cum ar fi TLR menționați în capitolul 4. Celulele rezidente în țesuturi, numite celule limfoide înnăscute, influențează, de asemenea, tipul de celulă T care este activată prin secreția de diverse citokine și chemokine. Alegerea greșită a răspunsului poate duce la distrugerea țesuturilor sănătoase, neinfectate, după cum vom discuta mai

târziu. Prin analogie cu programele informatice, circumstanțe diferite determină declanșarea unor *algoritmi imunitari* diferiți, în funcție de compoziția și doza amenințării. Așadar, la fel ca sergenții majori, nu există un singur mod de a conduce apărarea; șmecheria este să știm care este cel mai adecvat în fiecare situație.

Celulele T care își rearanjează receptorii sunt o parte fundamentală a imunității și au fost analizate de mii de cercetători timp de decenii, fascinați de specificitatea lor rafinată. Dar acestea sunt doar o parte a poveștii. Alte celule T neconvenționale, mai puțin numeroase, nu au receptori variabili. Rolul acestor celule enigmatice, inclusiv al așa-numitelor celule yÔ T, NKT și MAIT, abia începe să fie apreciat. Vom vizita unele dintre ele mai târziu. În primul rând, trebuie să vedem cum sunt recrutate celulele T convenționale, specifice unui agent patogen.

* Sau MHC-I sau MHC-II, în funcție de autor.

* Numele de familie original al lui Miller a fost Meunier. sa a fost scoasă din Shanghai de M16 în timpul celui de-al Doilea Război Mondial, chiar înainte de a fi arestată de japonezi, deoarece părinții săi ascunseseră și repatriaseră piloți aliați doborâți. Au fost duși în Australia și li s-au dat nume noi.

f Sir Gustave (Gus) Nossaldirectorul inspirațional WEHl pe vremea când Miller lucra acolo, prezintă căldura genială și strângerea de mână australiană fermă pe care le-ai putea asocia cu personajul fictiv al lui Barry Humphries, Sir Les Patterson, atașat cultural. Într-adevăr, există zvonuri (nevalidate) potrivit cărora Sir Les a fost modelat după Sir Gus. El este creditat cu furnizarea dovezilor pentru ipoteza selecției clonale "o celulă B, un anticorp" menționată în capitolul 6.

* Se pronunță "ay-jee" superfamilie, nu "ig" ca în "fig".

Culegerea de informații

Moleculele MHC

Moleculele MHC sunt esențiale pentru modul în care sistemul imunitar răspunde la o anumită infecție. Ele prezintă fragmente scurte de organisme infectante pentru a fi detectate de receptorii de pe celulele T, într-o paradă a identității, arătând sistemului imunitar că un microb străin este intruziv.

Răspunsul sistemului imunitar este coordonat de proteinele codificate de un grup de gene localizate pe cromozomul uman 6, denumit complexul major de histocompatibilitate sau MHC. Aceste gene, care tind să difere de la o persoană la alta, sunt în mare parte responsabile de răspunsul adecvat la o invazie microbiană. Ele au rolul de a controla nivelul și tipul răspunsurilor anticorpilor și celulelor T. A fost nevoie de mulți ani muncă meticuloasă pentru a înțelege cum fac acest lucru, cunoştințe care au fost dobândite după multe experimente deconcertante pentru a examina ceea ce sistemul imunitar respinge, cum ar fi țesutul de la un individ diferit, ca într-un transplant. final, astfel cum s-a menționat în capitolele anterioare, a fost descoperirea că proteinele MHC sunt ca niște pensete moleculare care captează fragmente mici de proteine într-o canelură moleculară special creată. Ele afișează fragmentele pe suprafața celulelor pentru ca celulele T să verifice dacă provin de la noi sau de la un invadator.

Descoperirea MHC

Povestea MHC s-a derulat pe parcursul a mai mult de jumătate de secol, începuturile sale improbabile depinzând de entuziaști amatori ai reproducerii șoarecilor în China. 1 La fel ca în cazul diferitelor tulpini de câini, dacă șoarecii sunt încrucișați timp de mai multe generații, apar caracteristici ciudate. De altfel, acest lucru se poate întâmpla și la oameni: trăsături neobișnuite, cum ar fi maxilarul habsburgic, au apărut în neamurile regale datorită preferinței acestora de a selecta rudele apropiate pentru o "bună reproducere"[2]. fantezia pentru șoareci, așa cum era cunoscută, s-a

răspândit din China în Japonia și a ajuns în Europa cu comercianții britanici în anii 1800. Britanicii sunt cunoscuți pentru dragostea lor pentru hobby-uri excentrice, iar entuziaștii au format cluburi specializate în șoareci pentru a se delecta cu această nouă distracție, în timp ce crescătorii americani au transformat hobby-ul într-o afacere profitabilă, comercianții oferind spre vânzare o gamă largă de șoareci fantezie: negri, albi, maro, grași, subțiri, mici, unii cu coada strâmbă. Miss Abbie Lathrop din Grandby, Massachusetts, un furnizor prolific de șoareci consangvinizați, și-a găsit, spre surprinderea ei, clienți în laboratoarele de cercetare din Boston. Geneticienii, inspirați de redescoperirea legilor lui Mendel, erau interesați să stabilească dacă aceste legi erau valabile atât pentru animale, cât și pentru mazăre. În aceeași perioadă, începea să se conștientizeze importanța descoperirii de către Landsteiner a tipurilor de sânge ABO pentru potrivirea donatorilor cu primitorii de transfuzii și s-a realizat că un sistem similar de potrivire a țesuturilor ar putea permite transplantul de organe, precum de sânge.

Între timp, șoarecii consangvinizați se dovedeau a fi utili pentru studiul cancerului. Pionierii în acest domeniu au făcut remarcabila descoperire că tumorile puteau fi transferate de la un șoarece la altul dacă erau din aceeași tulpină, dar erau respinse atunci când erau transferate la șoareci dintr-o tulpină diferită. La Londra, un cercetător pe nume Peter Gorer a descoperit că acest efect se datorează respingerii imunitare. Descoperirile sale au fost în mare parte ignorate, dar nu și de George Snell de la laboratorul Jackson din Bar Harbor, Maine, un institut care, timp de mulți ani, a fost primul port de escală pentru expertiză în ceea ce privește tulpinile consangvinizate de șoareci. Snell a decis să încerce să găsească genele responsabile de respingerea tumorii străine. Printr-o reproducere selectivă laborioasă, au putut fi izolate tulpini care prezentau anumite trăsături, iar genele responsabile pentru aceste trăsături au putut fi mapate pe cromozomi. Pentru a face acest lucru, două tulpini diferite - să le numim A și B - sunt încrucișate, astfel încât descendenții lor să aibă 50 % gene A și 50 % gene B. Apoi, frații și surorile care provin din această încrucișare sunt împerecheați între ei, iar descendenții acestei încrucișări sunt încrucișați înapoi cu tulpina parentală A. Continuarea împerecherii frate/soră a descendenților, urmată de încrucișarea acestor animale cu șoareci A și selectarea celor cu trăsătura B, timp de douăsprezece sau mai multe

generații, diluează genele B la fiecare etapă. Urmărind puii de șoareci care au o anumită trăsătură B după fiecare încrucișare, ajungem la șoareci A cu doar o mică parte din cromozomul B, deci cu foarte puține gene B. Gorer și Snell au efectuat multe experimente de reproducere de acest gen, urmărind de fiecare dată șoarecii care erau genetic peste 99 % A, dar rămâneau imunologic B. Descendenții îndepărtați erau, în toate sensurile, din tulpina A, cu o singură excepție esențială: respingeau transplantul de piele sau tumorile de la șoarecii din tulpina A. Regiunea de gene din tulpina B identificată în cele din urmă ca fiind responsabilă pentru incompatibilitate a fost denumită complexul major de histocompatibilitate, MHC - principala barieră în calea transplantului.

Aceste experimente prodigioase au anunțat multe speranțe pentru înțelegerea și tratarea cancerului, dar când au fost finalizate, au fost dezamăgitoare. Respingerea tumorilor, observația timpurie care a condus la descoperirea MHC la șoareci, nu era o respingere a cancerului în sine, ci pur și simplu respingerea celulelor unui individ cu un tip de țesut diferit. Experiment după experiment, atunci când tumorile au fost transferate de la o tulpină la alta, acestea au fost respinse, dar au rămas cu încăpățânare atunci când șoarecii donatori și primitori aveau gene comune pentru aceeași regiune MHC. S-a realizat că sistemul imunitar poate să nu recunoască un cancer care se dezvoltă în interiorul unui țesut propriu, deoarece acesta nu este recunoscut ca fiind străin - este mai degrabă un renegat decât un invadator străin. După această dezamăgire, MHC a fost marginalizat în cercetarea cancerului de către toți, cu excepția câtorva cercetători dedicați, doar pentru a reveni în centrul atenției în secolul XXI, după cum vom vedea în capitolul 15.

Tipuri de țesuturi umane?

Cercetătorii au simțit că tipurile de țesuturi specifice indivizilor ar fi de mare importanță pentru înțelegerea respingerii țesuturilor de proveniență străină. Cu toate acestea, la momentul respectiv, ei nu aveau prea multe idei despre cum să procedeze pentru a investiga. Bineînțeles, nu putea exista o consangvinizare deliberată a oamenilor, cel puțin în scopuri experimentale. Cu toate acestea, au fost dezvoltate modalități ingenioase de a urmări diferențele imunologice. Unul dintre principalele progrese a fost constatarea

că femeile care au născut mai mulți copii, femeile multipare, produc din greșeală anticorpi împotriva propriilor urmași. În experimentele de laborator, celulele albe din sângele copiilor lor s-au aglomerat atunci când au fost amestecate cu anticorpii mamei lor și, dacă li s-a adăugat complement, au murit (complementul ucide celulele atunci când anticorpul se leagă de suprafața lor - a se vedea capitolul 3). Acești anticorpi puteau fi apoi utilizați pentru a "tipiza" alți indivizi pentru compatibilitate în ceea ce a devenit cunoscut sub numele de test de ucidere celulară sau citotoxicitate. Dacă celulele unui individ nu sunt ucise, se consideră că individul respectiv are un tip de țesut compatibil, cu alte cuvinte un MHC similar. Anticorpii recunoșteau proteine de pe suprafața celulelor care variau de la un individ la altul. S-a presupus atunci aceste proteine sunt codificate de genele din echivalentul uman al MHC al șoarecilor. Și, la fel ca la șoareci, prin aplicarea testului de ucidere la eșantioane din pedigree uman, cercetătorii au putut urmări cele două seturi de gene MHC la o persoană, unul moștenit de la tată și unul de la mamă. Într-un alt test, simpla amestecare a globulelor albe de la două persoane într-o farfurie ar putea arăta dacă acestea au MHC-uri diferite - dacă sunt compatibile sau incompatibile - deoarece celulele incompatibile se stimulează reciproc să se dividă. Rezultatele acestui test, cunoscut sub numele de reacția limfocitelor mixte, corespundeau în mare parte celor obținute cu anticorpi, dar nu în totalitate, ceea ce sugerează că MHC poate conține mai multe gene responsabile pentru diferite funcții. Aceste gene MHC umane sunt adesea denumite gene HLA pentru antigenul leucocitar uman, deoarece au fost descoperite pe celulele albe din sânge, cunoscute sub numele de leucocite.

Un alt fenomen interesant care părea să fie controlat de MHC a fost răspunsul imun după imunizare. De exemplu, atunci când cercetătorii imunizau cobai sau șoareci cu proteine mici, nu toți aceștia răspundeau prin producerea de anticorpi. Studiind acest efect la animalele consangvinizate, regiunea cromozomială care determina dacă un animal răspunde sau nu s-a dovedit a fi MHC.

În cele din urmă, a devenit clar că unele proteine de pe suprafața celulelor, codificate de misterioasa regiune a ADN-ului numită MHC, trebuie să difere între indivizii incompatibili și că aceste diferențe pot fi detectate în moduri diferite, dar controlează în general nivelul răspunsului imun. În mod

semnificativ, cercetătorii și clinicienii și-au dat seama că potrivirea MHC va determina succesul transplanturilor de țesuturi, la fel cum potrivirea ABO a fost esențială pentru transfuzia de sânge, numai că potrivirea pentru tipul de țesut MHC s-a dovedit a fi mult mai complexă decât potrivirea grupelor sanguine.

Investigațiile privind compatibilitatea țesuturilor au condus la una dintre cele mai productive inițiative de colaborare din domeniul cercetării în domeniul sănătății.3,4La un prim atelier de lucru, în 1964, douăzeci și trei de cercetători s-au întâlnit la Universitatea Duke pentru a-și compara diferitele tehnici de studiere a compatibilității țesuturilor folosind aceleași eșantioane de celule și anticorpi. Rezultatele inițiale au fost confuze și cercetătorii s-au retras în laboratoarele lor pentru a se gândi cum și de ce oamenii diferă atât de mult în ceea ce privește tipurile lor de țesuturi. La început, părea că aproape nimeni, în afară de rudele apropiate, nu avea proteine MHC în comun. Un al doilea atelier, desfășurat anul următor la Leiden, în Olanda, a reunit un panel mai mare de celule de la patruzeci și cinci de persoane. De data aceasta, câteva dintre tipurile de țesuturi identificate la nivel local au părut a fi comune altor laboratoare, ceea ce indică faptul că au descoperit ceva. Treptat, atelierele au captat imaginația unui număr tot mai mare de oameni de știință. S-a constatat că, indiferent tehnica utilizată, fie testul de citotoxicitate, fie reacția limfocitelor mixte, rezultatele erau în concordanță cu un grup de gene dintr-o regiune a cromozomului 6, MHC, care controlau o anumită formă potrivire a țesuturilor la om, la fel cum fac genele echivalente la șoareci. Cu alte cuvinte, genele MHC erau responsabile de diferențele imunologice majore dintre oameni. Toate acestea au fost realizate înainte de clonarea și secvențierea genelor, astfel încât cercetătorii nu puteau decât să-și imagineze misterul, cutia neagră, a ceea ce în țesuturile noastre ar putea controla imunitatea și preveni transplanturile.

Între timp, un grup din Los Angeles condus de Paul Terasaki a realizat un progres tehnic major. La acea vreme, anticorpii[*] erau bunuri prețioase, preparate de la femei multipare; adesea nu era suficient pentru ca fiecare laborator să poată efectua toate testele necesare. Astfel, Terasaki a decis să miniaturizeze testul de citotoxicitate prin crearea unor plăci speciale din plastic translucid cu șaizeci de godeuri minuscule, fiecare conținând doar o

picătură de lichid mărimea unui vârf de ac. Cu ajutorul unei seringi speciale, câteva celule de testare au putut fi adăugate în fiecare puț sub o picătură de ulei pentru a preveni evaporarea. Apoi, anticorpul a fost adăugat în puț împreună cu o cantitate de complement. După efectuarea testului, celulele au fost colorate cu un colorant vital care distinge celulele vii de cele moarte la microscop. Placa de microcitotoxicitate Terasaki a schimbat regulile jocului și a fost utilizată de toate laboratoarele de tipizare a țesuturilor din lume până când a fost înlocuită de secvențierea ADN pentru determinarea tipului de țesut.

Tatăl lui Paul Terasaki avea o cofetărie în Little Tokyo, iar tânărului Paul îi mergea bine până la bombardamentul japonez de la Pearl Harbor. In februarie 1942, președintele Franklin D. Roosevelt a semnat un ordin executiv de relocare a populației japoneze, iar Terasaki, în vârstă de 12 ani, și-a petrecut primii ani într-un de detenție. A terminat liceul în Chicago și a fost încurajat de părinții săi să urmeze medicina. S-a mutat la UCLA pentru a-și termina studiile de licență și s-a alăturat Departamentului de Chirurgie de acolo. O poziție postdoctorală cu Peter Medawar, pionierul transplantului, i-a consolidat interesul pentru imunologie. Odată cu inventarea plăcii sale de microcitotoxicitate, Terasaki a devenit cunoscut și admirat în întreaga lume. Era generos, modest și accesibil, cu un simț al umorului și un zâmbet contagios, precum și o înclinație pentru fast-food și înghețată. Se spune că, în 1996, Frank Sinatra l-a întrebat dacă are un leac pentru mahmureală, în timpul unei ceremonii de premiere la UCLA. Terasaki a fost un om de știință onest și conștiincios, dar adesea sprijinul pentru știință este nestatornic și nu respectă întotdeauna astfel de calități. Când, în interesul unei transparențe complete, a raportat că unele dintre datele sale nu susțineau pe deplin necesitatea compatibilizării țesuturilor pentru transplantul renal, laboratorul său și-a pierdut finanțarea! Uneori mă refer la acest episod atunci când vorbesc cu tineri cercetători care se află în situația sa, pentru a-i încuraja să persevereze în adversitate. Este nevoie de multă hotărâre atunci când finanțarea este retrasă, ceea ce se întâmplă ocazional chiar și unora dintre cele mai bune laboratoare.5

Tipizarea țesuturilor prin secvențierea ADN

Atelierele de compatibilitate tisulară au continuat să inoveze metodele de tipizare a țesuturilor pentru a ajuta la înțelegerea funcției întregii diversități asociate cu MHC. În cele din urmă, regiunea MHC a cedat revoluției secvențierii și clonării ADN (a se vedea caseta următoare) și o mare parte din confuzie a fost înlăturată. În loc să se găsească sute de gene MHC, toate fenomenele imunologice pe care cercetătorii le-au analizat ani de zile s-au la doar câteva. Natura este cu siguranță de neegalat în crearea complexității din simplitate. Secvențele de gene cheie erau legate între ele într-o oarecare măsură și formau două seturi, fiecare având trei gene principale: MHC clasa I și MHC clasa II. După cum era de așteptat, secvențele genei MHC diferă de la un individ la altul, dar, în mod ciudat, diferențele par să fie dispersate într-un model destul de aleatoriu. Secvența de litere de pe piatra Rosetta MHC era la îndemâna tuturor, dar nimeni nu știa încă ce înseamnă.

În prezent, secvențierea ADN este automatizată, însă în anii 1980 metoda preferată era o procedură manuală dezvoltată de Fred Sanger în Cambridge. În cadrul acestei operațiuni destul de greoaie, fragmentele radioactive de ADN erau separate în funcție de dimensiune pe un gel lung și subțire, intercalat între două plăci de sticlă, prin aplicarea unei diferențe de tensiune între partea superioară și cea inferioară a plăcilor. Fragmentele separate au fost apoi revelate pe o bucată de peliculă fotografică aplicată pe gelul uscat pentru a descoperi secvența reprezentată de cele patru benzi A, G, C sau T de pe peliculă. Anterior, determinarea secvenței de aminoacizi a unei proteine dura ani de zile, iar secvențierea ADN-ului a revoluționat imunologia: odată ce ADN-ul care codifică o proteină era cunoscut, traducerea sa în aminoacizi devenea mai ușoară decât răsfoirea unui dicționar de limbi străine. Aceasta este

să ne gândim că, deși ne place să romanțăm înțelegerea științifică ca provenind din gândirea creativă a unor minți strălucite, și o parte din ea este așa, destul de des salturi masive înainte sunt pur și simplu facilitate de dezvoltarea unor noi tehnici puternice, cum ar fi secvențierea ADN-ului.

Succesul transplantului de măduvă osoasă și de rinichi depinde potrivirea țesuturilor donatorului și receptorului în funcție de proteinele lor MHC (a se vedea capitolul 13). Laboratoarele de tipizare a țesuturilor, ca și băncile de sânge, se află în general la granița dintre cercetare și serviciile spitalicești.

Acestea trebuie să fie foarte atente cu rezultatele lor, deoarece viața cuiva poate depinde de ele, iar tipizarea trebuie gestionată strict, până la obsesie. Cât de conștiincioase sunt aceste laboratoare a devenit clar după apariția secvențierii ADN. După cum s-a menționat, în trecut se foloseau panouri de anticorpi prețioși, proveniți de la femei multipare, pentru a urmări numeroasele tipuri diferite de țesuturi. Pentru a lua doar una dintre genele MHC de clasa I, numită HLA-A, de exemplu, există sute de versiuni diferite ale acestei gene și, deoarece toți avem două seturi de cromozomi, unul de la fiecare părinteputem moșteni două versiuni diferite. Eu am versiunile HLA-A1 și HLA-A3, de exemplu. La fel, pentru o altă genă de clasă I, HLA-B: am două versiuni de HLA-B care, cel mai probabil, diferă de a dumneavoastră, și așa mai departe pentru alte gene din MHC. Laboratoarele de transplant de măduvă osoasă, care se ocupă de leucemia la copii, mențin baze de date mari de donatori cu tipuri specifice de țesuturi. Atunci când sutele de tipuri de țesuturi identificate de aceste laboratoare, folosind teste rudimentare de citotoxicitate, au fost comparate cu precizia secvențelor ADN, acestea s-au potrivit perfect! Tipografii de țesuturi ar trebui sărbătoriți pentru dedicarea lor extremă pentru precizie.

Pe lângă potrivirea țesuturilor pentru transplanturi, tipizarea țesuturilor joacă un rol util și în diagnostic. La atelierul de compatibilitate a țesuturilor din 1967, cineva a observat că persoanele cu boala Hodgkin, un tip de cancer al sângelui care începe în sistemul limfatic, aveau tendința de a avea un anumit tip de țesut. Apoi, în 1973, s-a raportat că 90 % dintre pacienții cu un tip de artrită a coloanei vertebrale, numită spondilită anchilozantă, aveau versiunea HLA-B27 a genei HLA-B, care este prezentă doar la câteva procente dintre persoanele neafectate. Prin urmare, dacă cineva se prezintă la clinică cu o problemă gravă la spate, descoperirea tipului său de țesut ca HLA-B27 ar fi un indiciu pentru diagnosticarea spondilitei anchilozante. De atunci, s-a constatat că multe alte boli sunt asociate cu diferite tipuri de țesut, inclusiv afecțiuni autoimune precum diabetul de tip 1 și artrita reumatoidă. Se pare că aproape toate, dacă nu chiar toate cele peste o sută de boli autoimune sunt asociate, într-o anumită măsură, cu diferențe ale MHC4 , aspect pe care îl vom analiza în detaliu în capitolul 11.

Descoperirea rolului moleculelor MHC

Cercetătorii își pot petrece viața examinând un singur set de gene sau proteine. Toate acestea sunt fascinante și este captivant să colectezi informații despre ele, secvențele lor, țesuturile în care sunt exprimate, locul în care sunt exprimate în celulă și relația lor cu boala. Se pot colecta multe date în fel, dar alți oameni de știință ar putea spune că este vorba doar de "colectarea de timbre", dacă nu se cunoaște funcția genei sau a proteinei. Aceasta a fost o critică adusă cercetătorilor care studiază MHC. S-a descoperit că această regiune a ADN-ului nostru conține gene care codifică proteine exprimate pe suprafața celulelor, proteine care tind să difere de la o persoană la alta, care influențează nivelul răspunsului imunitar, producția de anticorpi, succesul transplantului și susceptibilitatea la boli. Însă marile întrebări din anii 1980 se la ce făceau și cum funcționau.

O descoperire importantă a avut loc atunci când un cercetător elvețian, Rolf Zinkernagel, a început să lucreze cu Peter Doherty, un chirurg veterinar australian, în Canberra, Australia. Aceștia au descoperit încă un fenomen controlat de proteinele MHC, care s-a dovedit esențial pentru înțelegerea activității acestora. Zinkernagel și Doherty au descoperit că celulele T ar ucide celulele infectate cu un virus numai dacă acestea provin de la un șoarece cu același tip de țesut. Celulele provenite de la un șoarece cu un tip de țesut diferit nu erau afectate, chiar dacă erau infectate cu aceeași tulpină de virus. Dimpotrivă, aceleași celule T au ignorat celulele provenite de la un șoarece chiar și cu același tip de țesut, dacă acestea erau infectate cu un virus diferit. Cu alte cuvinte, celulele T au nevoie de un microb specific *și* de molecule MHC "proprii" specifice pentru a răspunde la o infecție. Pornind de la această descoperire, Zinkernagel și Doherty au formulat ideea că recunoașterea virusului de către celulele T era, în cuvintele lor, "restricționată" de tipul MHC al donatorului de celule T. O explicație pentru această restricție MHC a fost că un receptor de pe celulele T recunoaște o moleculă MHC care a fost modificată de infecția cu virus. O altă explicație ar fi aceea că celulele T recunosc o combinație de virus și moleculă MHC. Acest lucru a fost dificil de imaginat, deoarece s-a confirmat curând că alți viruși, inclusiv virusul gripei umane, au fost recunoscuți în combinație cu moleculele MHC. Virușii, deși mici, produc proteine de mai multe dimensiuni diferite, deci cum ar putea receptorii de pe celulele T să fie suficient de versatili pentru a se lega de o moleculă MHC și de o altă proteină de dimensiuni diferite? Ar fi ca și cum ai ține în același timp un

creion și un măr în dinți. O soluție tentantă la această problemă a venit din experimentele care au arătat că celulele T recunosc fragmente de virusuri, nu proteine virale întregi, iar aceste fragmente sunt asociate cu proteine MHC. Unii au considerat această idee absurdă, iar unii cercetători s-au opus vehement în cadrul conferințelor.

Această problemă putea fi rezolvată numai dacă se știa cum arată o moleculă MHC în trei dimensiuni. Rezolvarea acestei structuri presupune purificarea unei cantități suficiente de proteină pentru a obține un cristal și interpretarea modelelor de difracție obținute prin bombardarea acestuia cu raze X (așa cum este descris în capitolul 4). În mod remarcabil, această provocare formidabilă a fost realizată de o doctorandă hotărâtă, Pamela Bjorkman, al cărei laborator a petrecut ani de zile purificând suficientă proteină MHC de un singur tip din celule cultivate pentru a obține un cristal. Cumulativ, au extras proteina dintr-un număr de celule echivalent cu cel al unei ființe umane întregi!

După opt ani de eforturi, Bjorkman a publicat prima structură cristalină a unei molecule MHC de clasa I, HLA-A2, în 1987. Într-o clipă, zeci de ani de mister au dispărut, deoarece funcția moleculelor MHC, modul în care acestea funcționează, a devenit evident. Partea cea mai exterioară moleculei MHC, în care se fixează receptorul celulei T, are o canelură adâncă de dimensiunea perfectă pentru a găzdui o peptidă cu o lungime de doar nouă aminoacizi. Receptorul de pe celula T se leagă de un complex al moleculei MHC cu peptida fixată în canelura sa. Molecula MHC conține peptide derivate din proteinele microbului și le prezintă receptorului celulei T, pentru a vedea dacă sunt recunoscute ca fiind proprii sau străine; este ca și cum codul de bare al microbului ar fi prezentat scanerului celulei T. Molecula MHC pune o întrebare celulelor T: recunoașteți această peptidă pe care o prezint ca făcând parte din corpul meu sau este ceva nou?

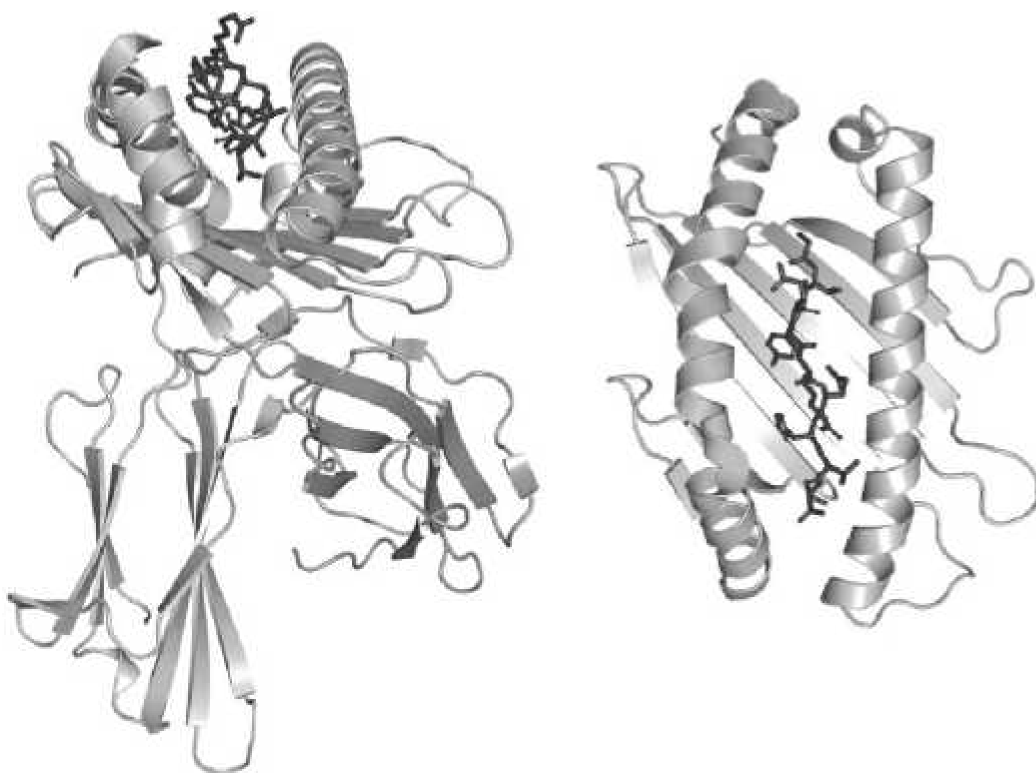


Figura 4: Structura unei molecule MHC clasa I. Vederea laterală (stânga) arată canelura din partea superioară, cu peptida legată în negru. În dreapta este imaginea pe care o vede receptorul celulelor T; din nou cu peptida legată în canelura moleculei. În aceste imagini, molecula de clasa I este reprezentată doar de coloana vertebrală, scheletul său. Aceasta este structura de bază a tuturor moleculelor MHC de clasa I, dar ele diferă în ceea ce privește secvența de aminoacizi care formează canelura și fiecare, HLA-A1 sau HLA-A2, de exemplu, leagă o gamă diferită de peptide.

Canelura din molecula MHC pare atât de potrivită scopului, atât de perfectă încât pare aproape "proiectată" pentru funcția sa. Totuși, nu sugerez că este un exemplu de design inteligent! A fost descrisă grosolan ca un grătar BBQ cu doi cârnați, cu loc pentru un al treilea cârnat, peptida, intercalat în mijloc. În structuri model mai rafinate, partea superioară, unde se fixează celula T, arată mai mult ca o scoică ține peptida în fălci.

Frumusețea structurii moleculei MHC continuă să fascineze pe măsură ce este examinată fiecare nouă variantă. Aceasta are o proprietate rar întâlnită în biologie: se leagă strâns, dar de o gamă largă de peptide provenite de la virusuri diferite; cu alte cuvinte, legătura sa combină *afinitatea ridicată* cu

specificitatea scăzută. Acest lucru se realizează prin ancorarea doar a câtorva dintre cei nouă aminoacizi care alcătuiesc peptida, de obicei cei din apropierea extremităților, lăsându-i pe cei din mijloc să se ridice spre receptorul celulelor T. Cu alte cuvinte, unii aminoacizi din șir sunt scufundați în buzunare din molecula MHC, astfel încât peptida nu poate scăpa cu ușurință, dar ceilalți sunt vizibili. Receptorul celulelor T are nevoie doar de partea cea mai exterioară a moleculei MHC, cu peptida sa legată, pentru recunoaștere, în același mod în care putem recunoaște un sandviș cu șuncă sau cu brânză din magazin doar privindu-l pe o parte.

Un experiment remarcabil care confirmă acest aranjament al moleculei MHC cu peptida sa legată a fost realizat de un alt tânăr cercetător. Atunci când își căuta un proiect de doctorat, Hans-Georg Rammensee s-a dus la șeful laboratorului din Tübingen și l-a întrebat dacă ar putea purifica molecule HLA specifice din celule, să extragă peptidele și să le secvențieze. Șeful său i-a spus că este evident că acest lucru nu va funcționa niciodată, deoarece va găsi o supă de alfabet indescifrabilă de secvențe peptidice foarte diferite. Tehnica de secvențiere a peptidelor începe de la un capăt și mestecă fiecare aminoacid unul câte unul, astfel încât, într-un amestec de peptide, fiecare pas ar produce un sortiment, deoarece fiecare moleculă MHC dintr-o celulă ar colecta multe peptide diferite. În spiritul studenților aventuroși de pretutindeni, Hans-Georg a decis să își ignore șeful și să facă experimentul oricum. Spre marea sa satisfacție, experimentul său a funcționat: unii dintre pașii de secvențiere au dat un singur aminoacid, astfel încât peptidele au fost descifrabile, într-o oarecare măsură. Pentru a demonstra cum funcționează acest lucru, trebuie să vă imaginați o mașină de scris de modă veche. Dacă tastați aceste cuvinte din nouă litere unul altul pe hârtia imaginară: ABDICATES; ACOUSTICS; ADHESIVES; AFFLUENTS; AIRBRAKES - pozițiile 2-8 vor arăta foarte dezordonat, dar pozițiile 1 și 9 vor rămâne perfect clare, cu sau fără un pic de alunecare panglicii mașinii de scris. În peptidă, aminoacizii conservați sunt ancorele; ei sunt legați în buzunare canelura MHC. Aminoacizii din alte poziții pot varia. În acest fel, fiecare moleculă MHC este capabilă să se lege de peptide provenite de la mulți microbi, având nevoie doar de câteva reziduuri de ancoră, cu structura și sarcina corespunzătoare, pe care să se agațe, iar restul pot rămâne în afară pentru a fi scanate de receptorul pe celula T. Fiecare moleculă MHC cu o specificitate distinctă (HLA-A1 sau HLA-A2, de

exemplu) are propriile caracteristici, propriul set distinctiv de buzunare, astfel încât leagă un set diferit de peptide. Șanțul nu este un canal neted, are adâncituri, colțuri și crăpături, care găzduiesc aminoacizi de diferite forme și grade de încărcare pozitivă sau negativă.

Este o peptidă străină de numai nouă aminoacizi, în canelura unei molecule MHC, suficientă pentru o interacțiune specifică cu un receptor al celulelor T? Noi folosim douăzeci de aminoacizi comuni pentru a ne construi proteinele. Aceștia sunt aranjați ca mărgelele pe o sfoară, care este apoi pliată pentru a forma o structură 3D. În mod convenabil, folosim douăzeci din douăzeci și șase de litere ale alfabetului nostru ca un cod de o literă pentru numele lor: alanina (A), arginina (R), asparagina (N), acidul aspartic (D), cisteina (C), glutamina (Q), acidul glutamic (E), glicina (G), histidina (H), izoleucina (I), leucină (L), lizină (K), metionină (M), fenilalanină (F), prolină (P), serină (S), treonină (T), triptofan (W), tirosină (Y) și valină (V). Fiecare aminoacid are dimensiunea și încărcătura sa specifică. Pasionații de Scrabble vor aprecia că există aproximativ 40 000 de cuvinte din nouă litere în limba engleză. Dar, în principiu, sunt posibile alte miliarde de cuvinte nepronunțabile. Moleculele MHC nu au astfel de constrângeri asupra peptidelor de nouă aminoacizi pe care le leagă, astfel încât orice combinație de aminoacizi, chiar dacă este bizară (QQQQQQQQQ sau ARARARARA, de exemplu), poate fi acceptată, totalizând 20^9 sau peste 500 de miliarde de combinații. În practică, numărul de combinații de nouă aminoacizi este mult mai mic decât acesta, deoarece este determinat de factori dimensiunea și sarcina aminoacizilor capabili să se lege de canelura HLA. Cu toate acestea, este totuși un număr suficient de mare pentru a garanta că unele secvențe peptidice dintr-un microb sunt unice și nu sunt prezente la noi.

Recunoașterea plăcuțelor de înmatriculare oferă o analogie utilă pentru recunoașterea microbilor străini. Dacă fiecare plăcuță de înmatriculare ar consta dintr-o selecție de nouă litere și cifre dintr-un total de douăzeci de posibilități, autoritatea de înmatriculare a vehiculelor ar putea înregistra 500 de miliarde de vehicule înainte de a rămâne fără numere unice de vehicule. Aceste numere sunt păstrate într-o bază de date și orice număr nou neînregistrat ar fi ușor de identificat, deoarece plăcuțele de înmatriculare ale autovehiculelor sunt frecvent comparate cu baza de date atunci când trec pe lângă una dintre camerele de recunoaștere automată a plăcuțelor de

înmatriculare de pe drumurile noastre. Acest principiu este utilizat de sistemul imunitar pentru a recunoaște o peptidă străină. aproximativ 21 000 de proteine umane, fiecare având, în medie, 300 de aminoacizi: în total, aproximativ 10 milioane de aminoacizi. O bază de date a tuturor peptidelor suprapuse care au o lungime de nouă aminoacizi ar conține până la 10 milioane de intrări. Orice peptidă care nu se află în această bază de date ar fi imediat recunoscută ca fiind străină. După cum vom vedea mai târziu, în timpul vieții, această "bază de date" de peptide este analizată de celulele T care sunt antrenate să recunoască orice peptidă străină sau cel puțin nicio peptidă proprie. Un virus mare poate avea aproximativ 70 000 de

peptide potențiale de nouă aminoacizi, astfel încât șansa unei potriviri exacte false între un virus și o peptidă umană este de 70 000 la 10 milioane: mai puțin de una la o sută. În realitate, sistemul imunitar este constrâns de atât de mulți factori încât acest tip de calcul servește doar pentru a ilustra principiul, nu și practica.

Nouă aminoacizi nu este un număr arbitrar pentru un antigen peptidic în ceea ce privește celula, ci este o lungime optimă. Dacă ar fi mai scurtă, ar exista o șansă mare o peptidă, cum ar fi o peptidă microbiană, să fie reprezentată întâmplător în proteinele noastre. Mai mult și s-ar putea să nu existe suficiente peptide adecvate în virus pentru a fi prelevate. Este un truc inteligent: Moleculele MHC prezintă celulelor T un eșantion unic, dar discret al microbului. Doar o mică parte din informație este necesară pentru a ști dacă restul este extraterestru, în același mod în care nu este necesar să asculți un cântec întreg pentru a-l recunoaște - câteva măsuri sunt pentru un ascultător avizat.

Cu structura MHC în mână, toate descoperirile confuze au început să capete sens, inclusiv, ceea ce este interesant, de ce moleculele MHC diferă atât de mult între oameni. Nu este doar pentru a frustra chirurgii de transplant! Deoarece virușii, HIV sau gripa, de exemplu, evoluează prin mutații rapide, ar fi ușor pentru ei să modifice peptidele care alcătuiesc proteinele lor, astfel încât să nu se mai lege de o canelură a unei anumite molecule MHC. Având versiuni diferite ale moleculelor MHC care se leagă de peptide diferite, virusul se confruntă cu o serie de obstacole pe care trebuie să le depășească pentru a infecta diferite persoane, inclusiv mai mulți indivizi dintr-un grup,

astfel încât să se poată răspândi în rândul populației. Pentru a reflecta acest lucru, unul dintre principalii actori care au investigat variația uriașă a genelor MHC, Ronald Bontrop, a inventat ceea ce el numește prima lege a imunogeneticii: *merită să fii diferit*.

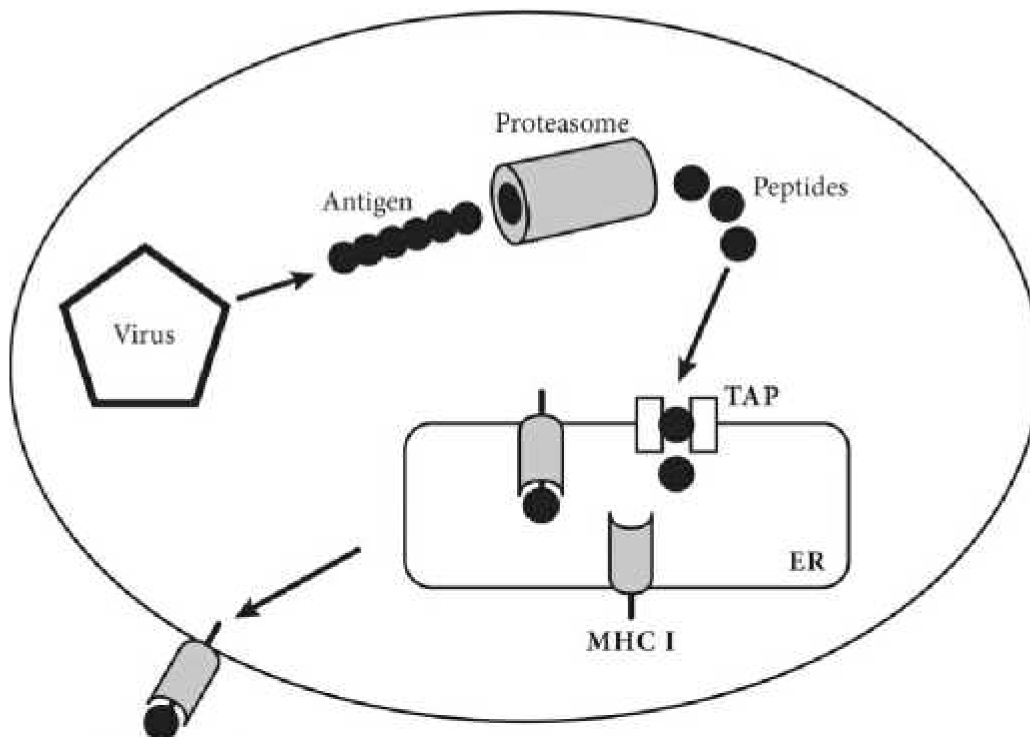
Cum sunt încărcate peptidele de la agenții patogeni pe moleculele MHC?

În cercetare, pe măsură ce o problemă este rezolvată, altele. După ce a fost determinată structura moleculelor MHC, următoarea întrebare a fost cum sunt pregătite peptidele din întreaga proteină și încărcate în caneluri, un proces cunoscut sub numele de *procesarea antigenului*. La urma urmei, virușii trăiesc în interiorul celulelor, iar moleculele MHC ies la suprafață, astfel încât este nevoie de o gimnastică moleculară destul de mare pentru a informa sistemul imunitar exterior că există un intrus în interior. Un tânăr cercetător, Alain Townsend, a deschis calea demonstrând că celulele infectate cu gripă captează și prezintă o moleculă virală pe suprafața lor, dezvăluind invadatorul celulelor imunitare ucigașe. Laboratorul meu a avut o mână de ajutor în urma acestei descoperiri, care, ca multe altele, a depins de acele ingrediente capricioase, norocul și serendipitatea. Am analizat regiunea MHC a ADN-ului uman, căutând gene adiacente în grup, apoi le-am secvențiat și le-am comparat cu secvențele altor gene din bazele de date pentru a vedea din ce familie gene făceau parte, pentru a obține indicii cu privire la activitatea lor. Unele gene descoperite în regiunea MHC au prezentat un interes deosebit, deoarece aparțineau unei familii de secvențe înrudite care codifică molecule cunoscute sub numele de transportori, căror funcție este de a pompa o varietate de lucruri, inclusiv peptide, prin membrane.6 Ne-am dat seama imediat că proteinele de tip transportor codificate în MHC ar putea transfera peptide derivate din viruși din interiorul celulei către proteinele MHC de pe o rețea internă legată de membrană numită reticul endoplasmatic, o stație de încărcare a moleculelor destinate suprafeței celulare, așa cum a prezis Townsend. Tot ceea ce se află în interiorul acestei rețele este, topologic vorbind, în afara celulei, la fel cum interiorul unui submarin sub ocean este efectiv în afara apei. Moleculele MHC sunt asamblate în interiorul acestei rețele și, pe măsură ce se dezvoltă, sunt transportate în mici vezicule asemănătoare unor bule care fuzionează cu suprafața celulară, livrând proteinele pentru a fi afișate în

exteriorul celulei. Am propus ca acestea să facă acest lucru numai după ce au preluat peptidele virale care au fost pompate în rețea de către transportor. Acesta a fost denumit *transportorul asociat cu procesarea antigenului* sau, pe scurt, TAP și este codificat de două gene TAP. Pentru a confirma acest lucru, am arătat că celulele în care genele TAP au fost eliminate nu mai puteau încărca peptide.7

Acum știam cum ajung peptidele la moleculele MHC de clasa I care le leagă, dar virușii produc proteine intacte, deci trebuie să existe un mecanism care să le rupă în bucăți mici de nouă aminoacizi. Din nou, soluția era sub nasul nostru, în MHC. Chiar lângă genele TAP, de fapt suprapuse cu acestea, se aflau alte două gene ale căror secvențe aparțineau unei familii de proteine mici care, împreună, formează structuri numite proteazomi 8. Aceste structuri în formă de butoi au fost comparate cu unitățile de eliminare a gunoiului din celulă, mestecă proteinele nedorite sau deteriorate. Am descoperit ceva: a fost ușor să ne imaginăm că proteinele virale intră în butoi la un capăt, sunt tăiate în bucăți și ies la celălalt capăt, ca dintr-o mașină de cârnați, pentru a fi transportate de TAP în rețea, unde sunt încărcate pe moleculele MHC de clasa I. MHC conținea și alte comori, inclusiv o genă care codifică o proteină, tapasina, care lipește moleculele MHC de clasă I și proteinele TAP, astfel încât, pe măsură ce peptidele sunt transportate, molecula de clasă I se află în pragul reticulului endoplasmatic, gata să primească.

Au apărut mai multe detalii și unele variații, dar mecanismul de bază al procesării antigenelor, în care proteinele trec prin butoiul proteazomului, sunt pompate de TAP și apoi încărcate, cu ajutorul tapasinei, pe moleculele MHC de clasa I, a trecut testul timpului. Una dintre aceste variații este faptul că peptidele nu sunt întotdeauna tăiate în lungimi precise de nouă aminoacizi. Destul de des, ele sunt mai lungi și necesită o tăiere suplimentară după ce sunt pregătite să se potrivească în locașul din molecula MHC clasa I.



MHC I + peptide

Figura 5: Procesarea antigenelor virusurilor în interiorul celulelor în vederea încărcării pe MHC clasa I. Antigenii, de obicei proteine, produși de virus, sunt descompuși în peptide de către proteazomi. Peptidele sunt apoi transportate de TAP în reticulul endoplasmatic (ER), unde sunt asamblate moleculele MHC I. Peptidele sunt încărcate pe moleculele MHC de clasă I care se îndreaptă spre suprafața celulară pentru a fi prezentate celulelor T ucigașe CD8.

Poate că vă întrebați cum evită celula să încarce peptide din propriile proteine pe moleculele MHC de clasă I. De fapt, nu o face: moleculele de clasă I cu peptide proprii atașate apar la suprafața celulei la fel de bine ca și cele cu peptide provenite de la viruși, deși în timpul unei infecții este posibil ca peptidele aparținând virușilor să fie încărcate în mod preferențial în căldura albă a sintezei noului virus.9 După cum vom vedea în capitolul următor, celulele T cu receptori care recunosc peptidele proprii sunt îndepărtate în timus, deci aceasta nu este o problemă. Moleculele MHC prezintă peptide străine într-o mare de peptide native, iar celulele T, prin receptorii lor, sunt antrenate să le recunoască numai pe primele.

Genele MHC fac parte dintr-un grup

În mod remarcabil, MHC se dovedește a fi un grup de gene cu funcții conexe. Genele MHC de clasa I și clasa II se află alături de genele principalelor elemente ale mașinii de procesare a antigenelor. Care este avantajul de a păstra aceste gene împreună? Un răspuns la această întrebare este că ele pot fi controlate ca o echipă și exprimate în mod concertat. Cu toate acestea, un răspuns mai subtil a reieșit din studiul MHC al șobolanilor. Cercetătorii au descoperit că tipurile de peptide pompate de o anumită versiune a transportorului TAP se leagă cel mai bine de moleculele MHC specifice codificate în MHC de pe același cromozom, astfel încât acestea sunt moștenite împreună. Analiza diferitelor tulpini de șobolani a arătat că genele care codifică transportorii TAP sunt asociate cu gene care codifică moleculele MHC cu o canelură care leagă eficient peptidele pompate de versiunea respectivă a TAP. Pentru a vă ajuta să vizualizați acest lucru, imaginați-vă că trupelor li se înmânează câte o pușcă, apoi fiecăreia i se înmânează muniție aleatorie, fără a se indica dacă gloanțele se potrivesc sau nu cu arma. Evident, ar fi mai bine ca arsenalul să furnizeze arme cu muniția corectă. Acesta este modul în care MHC coordonează imunitatea - prin menținerea împreună a seturilor de gene variabile, astfel încât funcțiile lor să se completeze reciproc.

Alte roluri pentru proteinele MHC

unele indicii conform cărora proteinele MHC ar putea avea și alte funcții misterioase. Pe scurt, ideea este că animalele, inclusiv noi, ne folosim simțul mirosului pentru a ști cine are un MHC diferit al nostru, pentru a evita înrudirea. De fapt, utilizarea șoarecilor consangvinizați, discutată anterior, a fost cea care a permis cercetătorilor să facă legătura între MHC și astfel de indicii sociale. Ideea că animalele folosesc mirosul în alegerea partenerului, pentru a evita consangvinizarea, precum și pentru alte aspecte ale semnalizării sociale, este susținută de studii efectuate pe mai multe specii. În studiile pe oameni, tricourile purtate timp de mai multe zile de bărbați (fără deodorante) au fost clasificate în funcție de atractivitate de către grupuri de femei. Rezultatele au arătat că femeile preferau mirosul bărbaților care aveau un MHC diferit de al lor, interpretat ca un indiciu de căutare a varietății. Cu toate acestea, lucrarea cu tricoul mirositor rămâne

controversată, iar Davis subliniază că ar fi nevoie de experimente mai atent controlate înainte de a putea concluziona în ce măsură oamenii folosesc mirosul și MHC-ul ca indiciu social.

Familia de gene care codifică receptorii olfactivi care detectează substanțele chimice în nas este una dintre cele mai prolifice la majoritatea mamiferelor. Șoarecii și câinii au peste o mie de astfel de gene. Acestea alcătuiesc 300 de milioane de receptori în nasul acestor animale, în comparație cu cele 5 milioane ale noastre. Câinii sunt capabili să detecteze o substanță diluată cu o parte la un trilion, echivalentul unei lingurițe de zahăr în două olimpice. Unele specii au un alt set specializat de receptori într-o zonă de celule senzoriale numită organ vomeronasal, care se găsește în septul nazal al pisicilor, câinilor, cailor și al altor mamifere. Considerat a fi esențial pentru influențarea comportamentului de împerechere, organul vomeronasal este din păcate nefuncțional la om. Rozătoarele își folosesc simțul acut al mirosului pentru a detecta anumite bacterii și alți paraziți din hrana lor și sunt mult mai bune decât noi la aceste sarcini. Chiar detectează diferențele MHC în mod direct sau indirect, deoarece variația MHC sculptează bacteriile din intestin și de pe piele?

MHC clasa II

Am vorbit puțin până acum despre moleculele MHC de clasă II. La fel ca MHC clasa I, moleculele de clasa II leagă peptide și le prezintă celulelor T, dar au roluri diferite. Spre deosebire de moleculele de clasă I, care leagă peptide în interiorul celulei, moleculele de clasă II tind să lege peptide din proteine care se găsesc în afara celulei. Aceste proteine sunt preluate și digerate în peptide și prezentate legate în canelurile proteinelor de clasă II, pentru a fi recunoscute de celulele T ajutătoare. Aceste celule T ajutătoare joacă un rol major în activarea celulelor B pentru a produce anticorpi care vizează părțile expuse ale agenților patogeni, cum ar fi toxinele pe care le secretă și antigenele de pe suprafața agentului patogen. Astfel, ele asigură imunitatea împotriva microbilor care trăiesc și se multiplică liber în afara celulelor gazdei lor. Moleculele MHC au roluri în alte aspecte ale reglării imunității, ajutând la gestionarea cooperării dintre celulele B și T, după cum vom vedea în capitolul următor, ca și cum controlul necesită o referință continuă la sediul central al MHC, controlorul principal.

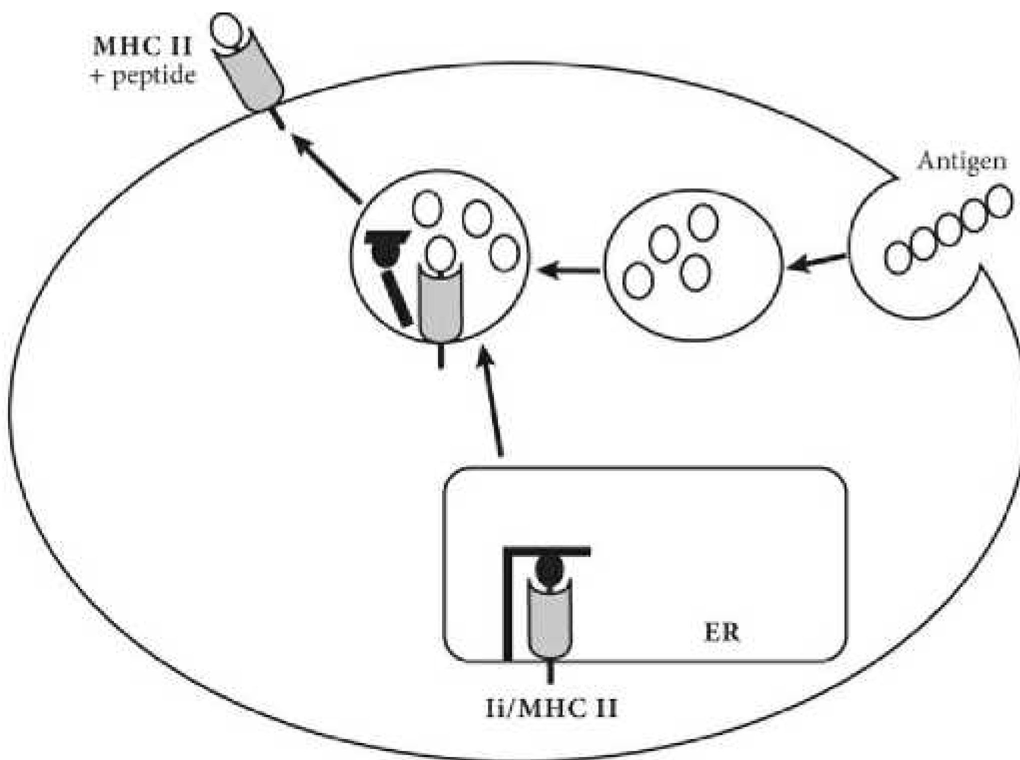


Figura 6: Prelucrarea antigenelor microbiene în afara celulelor pentru încărcarea pe MHC clasa II. Antigenele, de obicei proteine, produse de microbi sunt preluate și transformate în peptide de către enzime în vezicule. Moleculele MHC de clasa II sunt asamblate în reticulul endoplasmatic (ER) împreună cu o proteină Ii, care blochează canelura de legare a peptidelor. Aceste molecule de clasă II încorporează peptide antigenice în vezicule măsură ce lanțul Ii este degradat. Ele se îndreaptă spre suprafața celulară pentru a fi prezentate celulelor T helper CD4.

În esență, moleculele MHC de clasă I și de clasă II afișează în permanență peptide din proteine de oriunde din organism, astfel încât acestea să poată fi examinate fără prejudecăți; peptidele din toate proteinele sunt luate în considerare - atât cele proprii, cât și cele provenite de la microbi. Ele fac acest lucru cu impunitate, deoarece sarcina celulelor T este de a juca rolul de detectoare de mine moleculare; de a inspecta moleculele MHC pentru a detecta orice lucru nepotrivit. Pentru a realiza acest lucru, celulele T au nevoie de o pregătire riguroasă, după cum vom vedea în capitolul următor.

* De fapt, au fost utilizate antiseruri (pluralul antiserului) mai degrabă decât anticorpi purificați. Antiserurile sunt obținute din serul sanguin al unei

persoane care a răspuns la un antigen specific. Antiserul respectiv va conține mulți anticorpi diferiți, pe lângă unii specifici antigenului.

9

Recrutarea de aliați

Toleranță și cooperare

Cooperarea dintre celule și alte componente imunitare este esențială pentru coordonarea unui răspuns adecvat la o infecție. Pentru a evita deteriorarea propriilor țesuturi, celulele imunitare cu receptori care se recunosc în mod neintenționat sunt epurate. Pentru celulele B, acest are loc în măduva osoasă, iar pentru celulele T, în timus. În principiu, numai celulele B și T dovedite a fi sigure sunt libere să circule. Aceste celule B care văd același antigen străin ca și o celulă T cooperează în ganglionii limfatici pentru a coordona și amplifica răspunsul imun la agentul patogen specific.

Până acum, am vorbit despre limfocitele T și B ca și cum acestea ar avea etichete care le-ar putea distinge la vedere. De fapt, descoperirea acestor două subseturi principale de limfocite a reprezentat un moment decisiv în imunologie. Unul dintre deschizătorii de drumuri, Max Cooper, profesor de imunologie la Universitatea Emory, povestește cum contribuția sa la această realizare nu a fost deloc simplă. După o educație rurală în Minnesota, Cooper spune că: "a dat peste un tărâm al minunilor nesfârșit de probleme dificile. Unul dintre cele mai remarcabile lucruri legate de o carieră în cercetarea biomedicală este că poți începe aproape oriunde și poți ajunge în cele mai neașteptate locuri, fiind constant uimit de ceea ce înveți pe parcurs".

Recunoaște însă că drumul spre nirvana nu a fost întotdeauna atât de plăcut atunci când a început într-un laborator nou:

La sosirea noastră în Minneapolis, ne-am cazat la motelul Golden Gopher, unde m-am trezit în toiul nopții cu transpirații reci de groază pură. Cauza trezirii mele înspăimântătoare a fost realizarea faptului că trebuie să fiu complet prost sau pur și simplu nebun pentru a risca totul pentru mine și familia mea, începând de la zero ca un novice într-un domeniu de cercetare extrem de competitiv. Bulversat, mă retrăgeam adesea în bibliotecă,

încercând să înțeleg noul meu mediu și să înțeleg cum aș putea să mă integrez cel mai bine în el.1

Fără să se lase descurajat, Cooper a început o serie de experimente împreună cu un coleg, Ray Peterson, investigând efectele imunologice ale îndepărtării chirurgicale a *bursei lui Fabricius*, un organ situat în partea inferioară a puiului. A fost descurajat când rezultatele au părut dezastruoase, iar șeful său l-a întrebat când va înceta să se mai "prostească cu puii" și va face ceva mai productiv. Deși dezamăgit, din fericire a continuat și a constatat, spre bucuria sa, absența anticorpilor la păsări atunci când organul a fost îndepărtat. Mai mult, atunci când puii fără bursă au fost infectați, ganglionii lor limfatici nu s-au umflat, deși aveau încă limfocite care proveneau din timus. Aceasta a fost o descoperire uimitoare - un organ mic și neînsemnat, bursa, părea să fie sediul răspunsului anticorpilor la păsări. Din nou, Cooper a constatat că doarme greu, dar de data aceasta din cauza . Descoperirea sa a contribuit la schimbarea cursului cercetării la nivel mondial, deoarece a concentrat atenția asupra originii și funcțiilor diferitelor limfocite. Căutarea unei burse la om s-a dovedit mai puțin satisfăcătoare până când s-a realizat că nu avem un organ echivalent. Nimeni nu știe de ce găinile și oamenii diferă în această privință, dar, la noi, celulele B se dezvoltă în măduva osoasă. Ulterior, Cooper a reușit o altă premieră, atunci când a descoperit un sistem imun adaptiv alternativ la vertebratele fără maxilare, cum ar fi hagfish[2] și lampreda[3],[4]. Șeful său, Bob Good, i-a oferit un sfat care l-a însoțit de-a lungul carierei sale: "Ceea ce știm în comparație cu ceea ce nu știm este ca o firimitură în colțul acestei camere. Atâta timp cât pornești de la o ipoteză rezonabilă și faci experimentul corect, vei găsi cu siguranță ceva nou". Și a găsit. Unele dintre cele mai importante realizări în domeniul bunăstării umane, precum antibioticele, pasteurizarea și vaccinarea, au fost rezultatul unor descoperiri întâmplătoare. Pentru un imunolog, poate că "Asta e amuzant" este mai interesant decât conceptul popular de moment "eureka".

În urma descoperirii lui Cooper, a devenit clar că imunitatea adaptivă necesită două subseturi complet diferite de limfocite, celulele B și celulele T; celulele B provin din măduva osoasă (sau bursa la păsări), iar celulele T din timus. Având în vedere că atât celulele T, cât și cele B creează în mod constant noi receptori la întâmplare, a fost dificil să se înțeleagă cum ar

putea fi coordonate activitățile lor. În termeni militari, este ca și cum ai împrăștia arbitrar noii recruți pe întreg teritoriul și ai spera că se vor întâlni întâmplător și vor forma un batalion. Dar, așa cum am spus în capitolul 2, sângele și limfa sunt căi de comunicație pentru celule și molecule, mari și mici, unde mișcarea constantă generează multe întâlniri întâmplătoare. Problema este una de logistică; cum să adunăm puterea acolo unde este nevoie. În special, acesta este rolul ganglionului limfatic local. Înainte de a vedea cum aceste noduri reunesc elementele-cheie ale imunității adaptative, sfânta trinitate a celulelor B, a celulelor T și a celulelor prezentatoare de antigen, este necesară o recapitulare a modului în care funcționează aceste celule.

Anticorpii se leagă de antigenele lor țintă deoarece formele și sarcinile lor sunt complementare, astfel încât se potrivesc ca două piese ale unui puzzle. Problema fundamentală în producerea aleatorie de anticorpi care s-ar putea lega de orice antigen posibil, chiar și de cei care nu există în natură, este că unii dintre acești anticorpi, din întâmplare, vor avea forme și sarcini complementare cu propriile noastre proteine și celule, astfel încât se vor lega de acestea și vor provoca autodistrugerea. Pentru a depăși această situație, orice celulă B autoreactivă trebuie să fie eliminată. În fiecare zi producem peste 60 de milioane de noi celule B din celulele stem din măduva osoasă. Odată ce fiecare dintre aceste celule a dobândit receptorul său individual de celule B, trebuie să treacă prin mai multe puncte de control înainte de a fi considerată sigură și pregătită să producă anticorpi. La primul punct de control, în măduva osoasă, celulele B sunt inspectate. Acestea exprimă pe suprafața lor o moleculă cu o regiune variabilă care este identică cu cea a anticorpului pe care celula îl va secreta în cele din urmă: receptorul celulelor B. Orice celulă B care produce din întâmplare un astfel de receptor care se leagă de orice țesut propriu este epurată, deoarece are potențialul de a iniția un răspuns imun dăunător. Doar acele celule B care nu reacționează cu sinele sunt lăsate să supraviețuiască și să treacă în circulație. Din cele 60 de milioane de celule B produse zilnic, 55 de milioane sunt eliminate prin acest proces de eliminare clonală, orice celulă B autoreactivă, un proces cunoscut sub numele de toleranță centrală. Restul sunt libere să circule, dar, după cum vom vedea mai târziu, ajutorul din partea unui alt grup principal de limfocite, celulele T, oferă o modalitate

ingenioasă de promovare a celor destinate să aducă o contribuție productivă.

Timusul: Școala de celule T

Celulele T trec printr-un punct de control similar cu cel al celulelor B pentru a se asigura că sunt tolerante la antigenii proprii. La fel ca celulele B, receptorii lor sunt produși aleatoriu și, în principiu, fiecare celulă prezintă unul diferit. Totuși, toleranța centrală pentru celulele T se află în timus. Timusul inspectează celulele T pentru receptorii utili și îi elimină pe cei considerați dăunători. Pentru a realiza acest lucru, celulele T trec prin timus și acesta le selectează mai întâi pe cele care se leagă de moleculele MHC proprii, indiferent cât de slab. Amintiți-vă din capitolul anterior că receptorul de pe celula T este poziționat pentru a vedea o peptidă, afișată pe o altă celulă, ținută în fălcile unei molecule MHC. Toate celulele T care nu se leagă deloc de moleculele MHC proprii - probabil peste 98% dintre ele - sunt respinse și lăsate să moară. Așadar, în această primă etapă de "selecție pozitivă", timusul selectează toate acele celule T cu receptori *potențial* utili. Apoi, există un al doilea punct de control crucial, de "selecție negativă", care elimină acele celule cu receptori care, din întâmplare, se leagă de moleculele MHC cu autopeptide atașate. Acestea pot fi periculoase și, prin urmare, trebuie eliminate. În acest fel, timusul *ignoră cele inutile*, *selectează cele utile* și *elimină cele periculoase*. Sau o analogie militară: un ofițer de recrutare ar selecta toți recruții care sunt capabili să folosească o armă, apoi se asigură că elimină toți psihopații!

Odată au ieșit din timus, celulele T sunt libere să se plimbe unde doresc prin circulația organismului, unde vor întâlni proteine din alte țesuturi specializate. Acest lucru reprezintă o problemă, deoarece, în principiu, celulele din aceste țesuturi pot exprima o selecție de antigene care nu sunt tipice timusului în care celulele T au fost educate. Timusul rezolvă această problemă prin producerea unei proteine speciale numite AIRE, care permite pur și simplu exprimarea majorității celor peste 21 000 de gene ale noastre, astfel încât produsele lor să poată fi prelevate pentru a elimina celulele T autoreactive pe măsură ce trec prin ele. Acest lucru se realizează prin prezentarea lor ca peptide pe moleculele MHC proprii pentru a lua parte la selecția negativă. AIRE se asigură că toate antigenele proprii potențiale sunt

prezentate în timus, astfel încât toate celulele T autoreactive pot fi eliminate. Persoanele suficient de ghinioniste pentru a avea o genă AIRE defectă suferă de o serie de afecțiuni autoimune - sistemul lor imunitar atacă propriile țesuturi, deoarece celulele T autoreactive nu sunt prinse de procesul de eliminare.

Cu ajutorul unor tehnici speciale, celulele T pot fi vizualizate mișunând în jurul diferitelor compartimente ale timusului, mai mult ca într-o școală primară gălăgioasă decât într-o academie militară, la sfârșitul căreia recruții loiali poartă receptorii lor unici de celule T, curățați de cei care sunt autoreactivi. Acum că am înțeles această funcție cheie a timusului, gardianul celulelor T, în imunitatea adaptivă, este un șoc să aflăm că acest organ începe să degenereze la un an după naștere. Până la vârsta de 50 de ani, dacă ești norocos, mai poți avea 5% din timus funcțional. Să sperăm că repertoriul de receptori ai celulelor T stabilit la începutul vieții se va dovedi suficient pentru a combate mai târziu aproape orice infecție. Este echivalentul molecular al pensionării timpurii și al încrederii în economiile pentru tot restul vieții.

Celulele T ajută celulele B

După ce toleranța centrală a eliminat orice recruți periculoși, rămân miliarde de celule B și T, fiecare cu un receptor diferit, gata să circule prin sânge și limfă. Ca răspuns la o infecție, acele celule B și T cu receptori adecvați pentru combaterea germenului specific sunt selectate din miliardele de opțiuni diferite. Acest proces este gestionat în cadrul unui proces elaborat de întâlnire, în care celulele B și T se reciproc, un partener interesat de același antigen. În cazul în care găsesc un suflet pereche, cuplul întreprinde o curtare elaborată în ganglionul limfatic cel mai apropiat de infecție. Cooperarea celulară asigură stimularea numai a celulelor B care generează anticorpi adecvați pentru infecție.4

Modul de funcționare este următorul. În urma unei infecții, celula dendritică se târăște până la ganglionul limfatic pentru a prezenta mostre de antigene de la microb pe moleculele MHC. Între timp, celulele B din măduva osoasă și celulele T din timus circulă în sânge și în limfă, trecând prin noduri și ciocnindu-se unele de altele, precum mulțimea din Grand Central. Celulele

B și T proaspete au receptori care le atrag în noduri. Toate celulele B care trec și care se leagă de antigenul pliat corect sunt reținute, la fel și celulele T care se leagă de peptidele antigenului afișate pe moleculele MHC. Acestea se adună, iar celulele B cu un receptor pentru aceleași antigene ca cele observate de celulele T sunt activate, încep să se dividă și, în consecință, ganglionul limfatic se umflă. Rețineți, totuși, că receptorul celulelor B se leagă de un antigen intact, iar receptorul celulelor T se leagă de un fragment peptidic derivat din acesta, inclus într-o moleculă MHC. Celulele T "ajută" la amplificarea producției de celule B specifice acelorași antigene prin producerea de citokine care stimulează dezvoltarea lor. Ca răspuns la infecția locală, acest proces se accelerează, limfocitele crescând în număr. Odată activate în acest proces, celulele B și T nu se mai deplasează către ganglioni, ci se localizează în locul infecției.

Umflarea și durerea de gât care însoțesc o infecție la nivelul gâtului sau la axilă în cazul unei infecții la nivelul trunchiului indică o activitate imunitară intensă la nivelul limfatici locali. Cu ajutorul partenerilor lor din celulele T, celulele B stimulate modifică anticorpii pe care îi produc și îi selectează pe cei care se potrivesc mai bine cu antigenul țintă. Ele pot fi, de asemenea, induse să schimbe și mai mult, înlocuind tulpina constantă a anticorpului cu cea mai adecvată pentru infecția respectivă, păstrând în același timp partea variabilă care se leagă de antigen.* În cele din urmă, celulele B pot deveni *plasmocite*, care secretă abundente de anticorpi. În același timp, un mic subset de celule reușite sunt păstrate deoparte pentru a deveni celule memorie, utile pentru o a doua întâlnire viitoare cu același antigen.

Pe lângă faptul că stimulează celulele B să producă anticorpi, celulele T ajută la formarea celulelor T CD8 ucigașe. Vă amintiți din capitolul 7 că aceste celule omoară țintele infectate cu viruși sau bacterii intracelulare. Celulele T ajutătoare, precum și celulele B din limfatic, secretă citokine pentru a activa macrofagele. Ganglionul limfatic umflat devine extrem de ocupat cu producerea de anticorpi împotriva microbului ofensator, stimulând macrofagele să îl consume și însărcinând celulele T cu uciderea oricăror celule țintă infectate.

Cooperarea depinde, de asemenea, de MHC și de moleculele co-stimulatoare

În centrul tuturor acestor activități se află molecula MHC. Recunoașterea complexului antigen peptidic/MHC este esențială pentru a semnala care celule T sunt activate pentru a ajuta celulele B. Semnalele sunt necesare înainte ca celulele T să poată deveni pe deplin active, un proces care este atent reglementat. Celulele T au nevoie de permisiune pentru a fi activate, un pic ca dispozitivul de securitate "permissive action link" utilizat pentru a preveni armarea și detonarea accidentală și neautorizată a unei arme nucleare.5 Acest dispozitiv utilizează "regula celor doi oameni", conform căreia atât comandantul, cât și un ofițer executiv trebuie să fie de acord cu rachetelor balistice; fiecare singur nu are autoritate. La fel se întâmplă și cu celulele T; pe lângă primul semnal, care provine de la un complex peptid antigen/MHC care interacționează cu receptorul celulelor T, este necesar un al doilea semnal pentru activare. Acest al doilea

semnal implică un contact direct între o proteină de pe suprafața celulei T, denumită receptor co-stimulator, o proteină de pe celula dendritică sau altă celulă prezentatoare de antigen, denumită moleculă co-stimulatoare. asemenea, pentru activarea completă a celulelor T, este necesar un al treilea semnal, sub forma eliberării unei citokine de către celula dendritică, care stimulează celula T. Acest mod de dublă și triplă verificare, care asigură că numai celulele care interacționează cu celula dendritică specifică sunt activate, se numește co-stimulare.

Odată ce infecția este controlată, răspunsul imun poate fi , caz în care celulele T exprimă o moleculă diferită, co-inhibitoare, care acționează ca o frână pentru a preveni reacția excesivă.

Adaptarea răspunsurilor la diferite tipuri de infecții

Această schemă elaborată de activare a celulelor T este mult prea simplificată aici și, în plus, diferite infecții necesită răspunsuri diferite și variații ale acestei scheme. La urma urmei, virușii, bacteriile, ciupercile și paraziții sunt ființe foarte diferite și niciun tip de armă nu este util împotriva tuturor. Tipul de răspuns care este cel mai adecvat în fiecare caz este determinat de celulele dendritice care prezintă antigenul, precum și de alte celule specializate, care transmit informațiile despre infecție și citokinele care trebuie eliberate în acest proces. După cum s-a menționat la sfârșitul

capitolului 7, această "decizie" este similară, din punct de vedere conceptual, cu un algoritm informatic, un arbore decizional dacă doriți, care determină ce ramură este pusă în mișcare, în funcție de tipul specific de infecție. Diferitele citokine produse ca răspuns la diferite provocări pot determina unul sau mai multe din cel puțin cinci seturi diferite de celule T ajutătoare pentru orchestrarea răspunsurilor ulterioare, menționate, de asemenea, în capitolul 7.

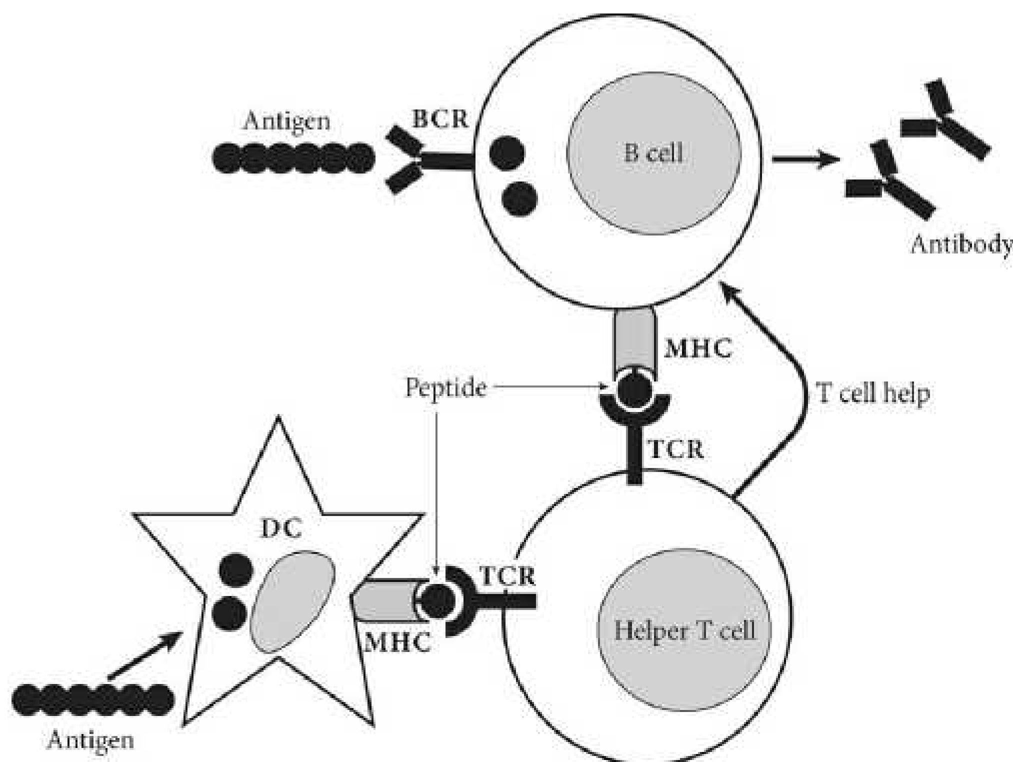


Figura 7: Cooperarea asigură un răspuns coordonat. Antigenii unei infecții sunt preluați de celulele dendritice (CD) și transportați la un ganglion limfatic local, unde întâlnesc celule B și T care patrulează. Celulele T care se leagă de peptidele microbiene/MHC de pe celulele dendritice sunt stimulate. În același timp, antigenele sunt recunoscute de anticorpii exprimați pe suprafața celulelor B. La fel ca celulele dendritice, și celulele B preiau și prelucrează antigenele și le prezintă celulelor T sub formă de molecule peptidice/MHC suprafața celulelor B. Dacă o celulă T recunoaște o celulă B care prezintă o peptidă din același antigen ca și celula dendritică, aceasta eliberează citokine care stimulează celula B să dezvolte și să secrete anticorpi. Nu sunt prezentate interacțiunile de co-stimulare dintre celule. TCR - receptorul celulelor T; BCR - receptorul celulelor B.

Acum că suntem familiarizați cu unele dintre principalele componente ale imunității, putem reveni asupra cursului evenimentelor unei infecții. Majoritatea bacteriilor și virușilor sunt opriți de barierele din piele sau din mucoasa intestinală, a tractului genital și a plămânilor. Bacteriile patogene care penetrează aceste bariere - de exemplu printr-o rană - sunt înghițite de neutrofile și macrofage, celulele sistemului imunitar înnăscut, care pătrund în țesutul infectat, atrase de semnalele emise de acesta. Acestea sunt detectate de proteine precum receptorii Toll-like, care stimulează o serie de reacții care duc la inflamație, activând o serie de molecule și proteine mici, inclusiv complementul. Bacteriile sunt preluate de celulele dendritice, care prelucrează antigenele lor și le prezintă sub formă de peptide pe moleculele MHC, descrise mai sus.

Deoarece virușii pătrund în interiorul celulelor, în loc să rămână în fluxul sanguin, este necesară o reacție diferită. Se produce interferon, care inițiază o stare antivirală celula infectată și în celelalte celule din jurul acesteia, prin producerea a sute de molecule antivirale diferite. Celulele ucigașe naturale ajută la uciderea celulelor infectate și secretă citokine și un anumit tip de interferon, care stimulează inflamația. La fel ca în cazul unei infecții bacteriene, celulele dendritice preiau și prelucrează proteinele virusului și le transportă la limfatici, unde celulele B și T cooperează pentru a produce anticorpi. Așa-numiții anticorpi neutralizanți sunt importanți în infecțiile virale: ei acoperă particulele virale și le împiedică să se lege suprafața celulelor, precum și să recruteze complementul. Celulele T citotoxice sunt, de asemenea, importante în infecțiile virale, deoarece omoară orice celulă infectată înainte ca virusul să aibă șansa de a se multiplica și de a .

Paraziții pot invoca și ei câteva dintre aceste mecanisme imunitare înnăscute și adaptative, dar adesea sunt eliminați insuficient și infecțiile pot deveni cronice. Celulele B și T cooperează pentru a produce o formă de anticorp numită IgE pentru a combate unii paraziți. IgE activează mastocitele care produc citokine care stimulează contracția musculaturii netede și producția de mucus. De asemenea, declanșează alte celule, cum ar fi eozinofilele, care recrutează celule ucigașe la suprafața parazitului. Infecțiile cu drojdie și alte ciuperci invocă, de asemenea, un răspuns special. Acestea sunt recunoscute de un set specific de receptori de recunoaștere a tiparelor care se leagă de structurile distinctive de

polizaharide și carbohidrați din pereții lor celulari, activând macrofagele și stimulând răspunsurile imune.

Aceste negocieri celulare delicate asigură adaptarea răspunsurilor imunitare în funcție de tipul de amenințare. Ne place să ne imaginăm răspunsuri bine polarizate, în funcție de organismul infectant, dar în realitate acestea nu sunt atât de clare și precise. Un răspuns puternic ar trebui să fie rapid și adecvat tipului de infecție. Pentru a fi eficient, acesta necesită o cooperare strânsă între celulele care atacă invadatorii cu un minim de perturbare a țesuturilor sănătoase proprii. În ciuda controalelor elaborate, este ușor observat cum complexitatea interacțiunilor dintre celule conduce ocazional la o decizie greșită, ceea ce duce la un atac inadecvat, ca în cazul bolilor autoimune (capitolul 11). Și, după cum vom vedea, în imunitate, ca și în război, unele daune colaterale sunt inevitabile (capitolul 12).

* Există mai multe tipuri diferite de anticorpi cu funcții specializate, cum ar : IgA, IgD, IgE, IgG și IgM. De exemplu, IgA joacă un rol major în intestin.

Recunoașterea unei amenințări

Infecțioase Non-self și pericol

Punerea în aplicare a imunității adaptive necesită un număr foarte mare de resurse, astfel încât nu este luată cu ușurință. Indicii moleculari sunt utilizați pentru a evalua dacă ceva este inofensiv sau o amenințare.

În ciuda numeroaselor studii privind psihologia violenței, se pare că nu suntem buni în a recunoaște cine este o amenințare. Sistemul nostru imunitar are o sarcină similară; cum face distincția între un antigen benign și un ucigaș periculos? Cum știe dacă înghețata pe care tocmai ați mâncat-o de la fermecătorul vânzător ambulant din vacanța dumneavoastră mediteraneană era plină de *Salmonella* virulentă sau de *Lactobacillus* inofensiv?

Distincția crucială, linia fină, dintre nociv și inofensiv, se află în centrul imunologiei. Știm că receptorii de pe celulele B și T din circulație sunt, în principiu, disponibili pentru a reacționa la toate antigenele, cu excepția antigenelor proprii, dar asta înseamnă că ar trebui să avem un răspuns imun la toate proteinele străine? Dacă ne gândim bine, de ce ar trebui să aibă cineva un răspuns imun la arahide? Ce rău ar putea face? La fel pentru polen? Apoi, există sărutul și contactul sexual, când suntem intim expuși la proteinele altcuiva. Prin desfășurarea activităților umane normale, ne confruntăm cu mulți antigeni inofensivi, precum și cu foarte puțini care sunt dăunători. Cu siguranță, este inutil și risipitor ca sistemul imunitar să răspundă la toate acestea. Dar, din nou, cum face acesta distincția între cele dăunătoare și cele inofensive, între cele rele și cele bune?

Cu câteva decenii în urmă, imunologii se mulțumeau tacit cu concluzia că pur și simplu reacționăm la tot ceea ce nu suntem noi. Manualele vechi proclamau că distingem *sinele de non-sine*.* Se credea că este evident, un truism care nu mai avea nevoie de nicio discuție. La acea vreme, atenția celor mai mulți imunologi era concentrată asupra vaccinurilor și anticorpilor, chestiunile legate de imunitatea adaptivă. Exista un fel de

miopie acceptată; adevărurile incomode, cum ar fi faptul că nu reacționăm la consumul de alimente care conțin mii de proteine non-self, cum ar fi alunele, erau cumva în afara radarului mental al imunologilor. Din acest punct de vedere, imunologia a fost un prim exemplu de gândire de grup a discipolilor academici: specialiști care au convenit tacit să nu-și pună unii altora anumite întrebări stânjenitoare[1].

Această lipsă de iluminare a persistat chiar și în fața sute de experimente în care proteinele injectate în oameni, cai, găini, iepuri, hamsteri, șoareci, șobolani și cobai au spus o poveste diferită. Majoritatea animalelor reacționau slab la aceste proteine, cu excepția cazului în care se adăuga un ingredient magic: o poțiune numită *adjuvantul lui Freund*, o emulsie brută de ulei mineral și bacterii măcinate. Era ceva ce toată lumea făcea pentru a obține un răspuns bun, la fel ca adăugarea unui vârf de sare pentru a spori aroma unei mâncăruri. Puțini realizau cât de important era adjuvantul pentru stimularea unui răspuns imun.

Ca să fim corecți, studiul imunologiei înainte de anii 1980 era solicitant. Era ca și cum ai încerca să înțelegi de ce o mașină nu merge fără să te uiți sub capotă. Odată cu revoluția moleculară, cercetarea medicală a primit un impuls uriaș, deoarece am putut clona și secvenția cu ușurință genele și identifica molecule și celule individuale. În același timp, disponibilitatea anticorpilor monoclonali a permis catalogarea celulelor. Cu ajutorul acestor instrumente, am putut analiza imunitatea în detaliu; adunând toate piesele puzzle-ului, sarcina de a vedea imaginea de ansamblu a devenit mult mai ușoară.

Un pic de murdărie, un pic de pericol

Pentru a înțelege magia adjuvantului Freund a fost nevoie de cineva cu o minte specială. Charles (Charlie) Janeway, profesor la Yale, provenea dintr-o dinastie de medici; tatăl său a fost medic-șef la Spitalul de Copii din Boston; bunicul său, Theodore C. Janeway, a fost primul profesor cu normă întreagă de medicină la Facultatea de Medicină a Universității Johns Hopkins, iar străbunicul său, Edward G. Janeway, a fost comisarul de sănătate al orașului New York. La conferințe, după aproape fiecare discurs, publicul se uita la Charlie, care purta pălăria sa roșie caracteristică, pentru

interpretarea sa, vocea sa respectată a rațiunii, transmisă cu un timbru de bas pătrunzător. El și-a dat seama adjuvanții ne spuneau ceva profund, pe care l-a numit "micul secret murdar al imunologilor"2. Ideea sa simplă era că nu răspundem cu adevărat la orice antigen inofensiv care nu este propriu. Pentru a răspunde la un antigen străin trebuie să existe un semnal suplimentar, ceva care să alerteze sistemul imunitar cu privire la o potențială infecție. Acel ceva era furnizat de adjuvantul din vaccinuri, pe care imunologii îl adăugaseră tot timpul fără să se întrebe de ce. Adjuvantul - emulsia de bacterii măcinate - este semnalul pentru ca sistemul imunitar să răspundă, pentru a-l păcăli să acționeze ca și cum ar avea loc o infecție. Janeway a propus că nu este suficient doar să detectăm un antigen care diferă de propriile noastre proteine. Dacă ar fi așa, am răspunde la tot ceea ce mâncăm. Sistemul imunitar nu este interesat doar de non-self, ci doar de ceea ce el a numit non-self infecțios. Semnul unei infecții este semnalat de adjuvant, condimentul la fel de vital ca grăuntele de nisip pentru însămânțarea perlei în stridie.

La zeci de ani de la această revelație, există în prezent mulți adjuvanți diferiți, dar încă nu este pe deplin clar cum funcționează toți. Cu siguranță, adjuvanții care conțin bacterii măcinate stimulează un răspuns deoarece conțin modele moleculare asociate agenților patogeni, sau PAMP, pe care sistemul imunitar a evoluat pentru a le recunoaște ca fiind o amenințare. Acestea gâdilă receptori precum receptorii Toll-like (capitolul 4) care se leagă de aceste modele bacteriene conservate. De asemenea, se consideră că adjuvanții transformă proteinele solubile în particule care sunt mai atractive pentru macrofage și celule dendritice. De asemenea, ca adjuvant în vaccinuri utilizează frecvent alaunul, un amestec de compuși de aluminiu care acționează cumva ca un iritant ușor.

Un alt deschizător de drumuri inspirat, Polly Matzinger, a oferit o perspectivă oarecum diferită de cea a non-selfului infecțios al lui Janeway. Ea a propus ca sistemul imunitar să răspundă nu doar la non-self, ci și la deteriorarea celulelor, o idee pe care a denumit-o "ipoteza pericolului". Această idee cuprinde, de asemenea, noțiunea conform căreia recunoașterea unui antigen străin nu este suficientă pentru a genera un răspuns imun, dar ea a mers mai departe decât Janeway, sugerând că organismul trebuie să fie amenințat cu o situație periculoasă înainte ca sistemul imunitar să

reacționeze. Ea a propus ca antigenele care nu reprezintă o amenințare să fie ignorate în siguranță, în timp ce celulele stresate - celulele aflate în pericol - solicită ajutorul serviciilor imune de urgență. Ipoteza pericolului a fost susținută de identificarea moleculelor gazdei care inițiază sau perpetuează inflamația, cunoscute sub denumirea de modele moleculare asociate daunelor (DAMP), care sunt eliberate de celulele moarte sau stresate și se leagă de moleculele de recunoaștere a modelelor, inclusiv de receptorii de tip Toll. În mod controversat, Matzinger a propus că, dacă transplanturile ar putea fi efectuate fără lezarea țesuturilor, atunci nu ar mai exista semnale de pericol și organele ar putea fi acceptate de la orice donator. Acest lucru este dificil de testat, dar există un fenomen ciudat care, la prima vedere, pare să susțină ideea. După naștere, unele mame transportă celule de la bebelușul lor în circulație pentru tot restul vieții fără a organiza un răspuns imun, deși aceleași celule ar stimula o respingere violentă dacă ar fi transplantate în mamă, după cum vom vedea în capitolul 13. [3] Celulele bebelușului sunt non-self, deoarece conțin jumătate din genele tatălui, inclusiv cele pentru moleculele MHC ale acestuia, dar nu reprezintă o amenințare. În absența oricărui pericol, cum ar vasele de sânge sparte, ele sunt tolerate.

Acum avem o idee bună despre ceea ce este necesar pentru a declanșa un răspuns imun eficient: un antigen non-self în combinație cu ceva infecțios și/sau periculos. PAMP-urile și DAMP-urile oferă indicii pentru a declanșa un atac asupra oricărui antigen non-self aflat în urma lor. Moleculele MHC non-self pot stimula, de asemenea, răspunsuri viguroase și sunt recunoscute ca o amenințare, motiv pentru care țesuturile trebuie potrivite cu atenție pentru un transplant reușit. În acest context, putem reveni asupra noțiunii de sine. Așa cum am învățat în ultimul capitol, printr-un proces cunoscut sub numele de toleranță centrală, toate celulele T sau B care produc receptori care văd moleculele proprii sunt eliminate în timus și, respectiv, în măduva osoasă, lăsând doar receptori care văd restul universului de molecule. Acum ar trebui să facem un pas înapoi pentru a vedea cum s-a dezvoltat conceptul de non-self ca amenințare.

Aceasta a fost o perioadă plină de culoare în imunologie, datorită extravaganței lui Matzinger. Polly s-a născut în sudul Franței dintr-o mamă franțuzoaică, olar, anterior călugăriță, și un tată olandez, un artist care lucra și ca tâmplar și care fusese trimis în de concentrare de la Dachau, acuzat de

ajutorarea evreilor. Când avea șapte ani, familia lui Polly s-a mutat în America, în cele din urmă în California, unde, din câte se spune, fost o elevă dificilă, ca mulți studenți inteligenți plictisiți de cursurile convenționale. A început o facultate la Universitatea Irvine și a acceptat mai multe slujbe pentru a-și plăti , inclusiv cea de iepuraș Playboy în Boulder, Colorado. La vârsta de douăzeci și cinci de ani, lucra în barul Mrs B's din Davis, California, când interesul ei a fost stârnit de doi profesori de biologie care vorbeau despre comportamentul animalelor. Încurajată de conversațiile din bar, Polly a început să citească articole despre biologie și, în cele din urmă, a terminat un doctorat în San Diego, la vârsta de 32 de ani. Au urmat ani de muncă postdoctorală la Cambridge, în Regatul Unit, în departamentul în care scriu acum, și la Institutul de imunologie din Basel. După ce și-a lansat ipoteza pericolului, prelegerile sale au atras audiențe numeroase, nu doar din motive pur academice, ci și pentru său, o calitate care lipsește adesea din atmosfera stufoasă a conferințelor de cercetare. De asemenea, ea a declarat: "Există o mulțime de calități necesare pentru a fi om de știință, iar una dintre ele este că trebuie să fii masochist. Trebuie să fii dispus să trăiești o viață care este 90% depresie și 10% exaltare - iar exaltarea să te facă să continui". Această femeie plină de viață și-a ținut discursurile științifice iconoclaste în timp ce flirta fără nicio scuză cu său. Discuțiile TED sunt niște predici în comparație cu prelegerile ei.

Evitarea atacului propriilor noastre țesuturi

Un pionier al imunologiei transplantului, Peter Medawar, a primit Premiul Nobel pentru descoperirea *toleranței imunologice dobândite* împreună cu australianul Frank Macfarlane Burnet, pe care l-am cunoscut mai devreme. Medawar a propus că abilitatea de a distinge între sine și non-sine nu este *ereditară*, cu alte cuvinte nu este ceva programat în genele noastre. Dimpotrivă, el a propus că aceasta este *dobândită* de fiecare dintre noi din nou. (Acum știm cum funcționează acest lucru, în timus și în măduva osoasă, dar aceste descoperiri au venit prea târziu pentru Medawar). El credea în mod eronat că toleranța față de sine este dobândită într-o perioadă scurtă de timp, imediat după naștere, ceea ce el numea *toleranță neonatală*. Avea dreptate în ceea ce privește dobândirea acesteia, dar greșea în ceea ce privește momentul.

Beneficiind de mai multe informații, putem vedea cum a fost interpretată greșit ideea infamă a lui Medawar *privind toleranța neonatală*.4 Experimentul său a fost următorul. A luat un șoarece încrucișat, denumit tulpina X, și i-a injectat *la naștere* măduvă osoasă dintr-o tulpină încrucișată diferită, Y. Șase săptămâni mai târziu, a transplantat șoarecelui piele din tulpina Y. În mod normal, dacă pielea este transplantată de la șoarecii Y la șoarecii X, aceasta ar fi rapid respinsă, dar, în mod remarcabil, a constatat că a fost acceptată de animalul care a primit măduvă osoasă de tip Y. Pentru a verifica dacă sistemul imunitar al șoarecelui funcționează încă, acesta a fost transplantat cu piele de la o tulpină diferită, pe care o putem numi Z. De data aceasta, pielea de la Z a fost respinsă. Pe scurt: prin tratarea unui șoarece nou-născut din tulpina X cu măduvă osoasă de la șoarecele Y, acesta devenise tolerant la Y și putea accepta pielea de la Y, dar nu devenise tolerant la Z. Partea crucială a experimentului a fost atunci când șoarecii X au fost lăsați să se dezvolte timp de câteva săptămâni după naștere înainte de a fi injectați cu măduvă osoasă de la tulpina Y. De data aceasta, grefele de piele de la Y nu au mai fost acceptate. Aceste experimente au fost repetate de mai multe ori, întotdeauna cu același rezultat.

Interpretarea de la acea vreme a fost că toleranța funcționează imediat după naștere, pregătindu-l pentru viață, prin urmare era *neonatală*. Acum știm că injectarea de celule din măduva osoasă într-un șoarece imediat după naștere stabilește o formă de *chimerism*; cu alte cuvinte, unele dintre celule supraviețuiesc și nu sunt respinse, deoarece sistemul imunitar nu s-a dezvoltat complet, iar șoarecele conține țesut din el însuși, X, precum din Y. Unele dintre celulele din tulpina Y își stabilesc reședința în timus și acționează pentru a distruge orice celule T anti-Y în curs de dezvoltare, deoarece Y este acum parte din sine. De fapt, sistemul imunitar interpretează sinele în acest caz ca fiind X plus Y. În mod esențial, atunci când injectarea de măduvă osoasă din tulpina Y are loc câteva săptămâni mai târziu, sistemul imunitar a avut șansa de a se maturiza, celulele T au trecut prin timus și sunt pregătite să distrugă orice celule străine Y înainte ca acestea să se poată grefa. Pentru a fi corect față de Medawar, acesta a fost un experiment de tip *"cutie neagră"*, interpretat cu puține cunoștințe despre molecule și celule, timus și MHC.5 Rafinarea interpretării, eliminarea sau modificarea acesteia face parte din știință, este unul dintre punctele sale forte, nu o slăbiciune - pașii greșiți sunt o parte esențială a

progresului. În plus, toleranța este în mod notoriu dificil de studiat deoarece, spre deosebire de vaccinare, este prezentată ca un fapt împlinit - începe să apară înainte de naștere, deci este dificil de manipulat în experimente.

La momentul respectiv, experimentele lui Medawar se bazau încă pe noțiunea de sine versus non-sine și nu erau implicați germeni infecțioși, ci doar țesut sănătos, deci cum se potrivește aceasta cu ideea lui Janeway de non-sine infecțios și cu pericolul lui Matzinger? Pielea transplantată de la un individ diferit este interpretată, dacă doriți, ca un fel de infecție, deoarece exprimă molecule MHC diferite care stimulează celulele T, după cum vom vedea în capitolul 13. Iar pericolul cerut de Matzinger ar fi furnizat cu siguranță de toate tăieturile și cusăturile grefelor.

Pe lângă cercetările sale, Medawar a fost foarte respectat pentru opiniile sale cu privire la modul în care funcționează știința. El a contestat percepția științei ca fiind acumularea de fapte în conformitate cu "metoda științifică". El scria: "Oamenii de știință sunt oameni cu temperamente foarte diferite care fac lucruri diferite în moduri foarte diferite. Printre oamenii de știință se numără colecționari, clasificatori și ordonatori compulsivi; mulți sunt detectivi prin temperament și mulți sunt exploratori; unii sunt artiști și alții artizani. Există poeți-științifici și filosofi-științifici și chiar câțiva mistici". Un om de știință este ceea ce face un om de știință! Deși a fost publicată în urmă cu o jumătate de secol, cartea lui Medawar " *Sfaturi pentru un tânăr om de știință"* este încă o lectură convingătoare[6]. Aș putea adăuga că oamenii de știință inovatori își asumă riscuri și au încredere în intuiția lor.

Celule T reglatoare

Toleranța impusă prin selecția celulelor T pe măsură ce trec prin timus și a celulelor B prin măduva osoasă este cunoscută sub numele de toleranță *centrală.* Acesta este un concept perfect satisfăcător; toate celulele care ar putea reacționa la sine sunt eliminate la sursă. Dar, după cum descoperă orice mandarin în guvern, controlul central este departe de a fi complet infailibil, iar unele probleme sunt mai bine lăsate în seama comunităților locale. Deoarece câteva celule T și B necinstite pot fi extrem de distructive dacă trec de punctele de control ale timusului și măduvei osoase, sunt

necesare controale suplimentare în cazul în care celulele potențial periculoase încep să se deplaseze prin sânge și limfă. Una dintre principalele forme ale acestui control suplimentar este asigurată de un set special de celule T cunoscute sub denumirea de celule T reglatoare sau Tregs.

Tregs au avut o istorie tumultoasă. În 1970, experimentele au arătat că unele astfel de celule, denumite inițial celule T supresoare, au atenuat răspunsurile imune. Totuși, unele dintre experimentele inițiale care au demonstrat existența lor au fost dificil de interpretat, iar în unele cazuri au fost eronate. Au existat multe dezacorduri. Situația a devenit atât de complicată și de greu de interpretat, încât una dintre cele mai importante reviste de imunologie a refuzat categoric să publice orice articol despre Tregs. Un imunolog proeminent din Londra mi-a spus încă din anii 1980 a demonstrat că Tregs funcționează în experimentele sale, dar climatul era atât de otrăvitor încât nimeni nu dorea să știe. Alegerea de a studia Tregs a fost o sinucidere științifică.

În ceea ce privește Tregs, oamenii de știință au strâns inițial rândurile și au luat colectiv o greșită. Majoritatea laboratoarelor sunt întreprinderi mici care se bazează pe finanțare pentru a se menține în activitate. Cei suficient de inteligenți și de norocoși pentru a beneficia de o finanțare adecvată pentru mai mulți ani pot planifica din timp și pot efectua unele experimente pe termen lung, chiar dacă multe dintre acestea nu . Cei care nu beneficiază de o finanțare atât de generoasă trebuie să ia decizii strategice, să își propună să lucreze la ceva care va oferi rezultate pentru lucrări publicabile, astfel încât să poată fi atrase fonduri pentru următoarea serie de experimente. În această situație, este ușor de înțeles cum există tentația de a efectua lucrări care au șanse mari de a fi publicate, mai degrabă decât ceva riscant. Unele laboratoare care au persistat în urmărirea Tregs s-au trezit fără sprijin, iar carierele cercetătorilor s-au blocat. O mare parte din știință se bazează pe competiția pentru finanțare, prin sistemul de evaluare inter pares, iar politica poate fi brutală. Așa se face că celulele T reglatoare, deși propuse pentru prima dată în 1970, au intrat în clandestinitate, iar oricine solicita sprijin financiar pentru a le studia era considerat, în cel mai bun caz, prost și, în cel mai rău caz, nebun.

Apoi, mijlocul anilor 1990, un cercetător japonez curajos, Shimon Sakaguchi, a precipitat o schimbare radicală. După ani de experimente deconcertante, că celulele Treg erau confundate cu celulele T activatoare, deoarece purtau proteine similare pe suprafața celulelor lor. Odată ce munca de pionierat a lui Sakaguchi a stabilit markerii proteici de bună credință pentru identificarea Tregs, alți imunologi au sărit imediat în barca Tregs și, după un deceniu sau mai mult ca *bestia neagră* a imunologiei, Tregs au devenit culmea modei. Identificarea unor proteine suplimentare specifice Treg-urilor a reprezentat un pas important în convingerea scepticilor rămași; în special o proteină, FoxP3, care conduce la dezvoltarea Treg-urilor. Persoanele cu defecte ale genei FoxP3 nu au Tregs, iar atacul imunitar asupra propriilor țesuturi poate deveni galopant dacă nu este limitat. Una din 1,6 milioane de persoane suferă de o lipsă a proteinei FoxP3, ceea ce cauzează o afecțiune autoimună numită sindromul IPEX, în care sistemul imunitar atacă propriile țesuturi și organe ale organismului. Simptomele, inclusiv diareea, diabetul și eczema, care apar devreme în viață, pot fi tratate cu medicamente imunosupresoare, dar un tratament necesită un transplant de celule stem, prin înlocuirea albe defecte cu altele care au o genă FoxP3 funcțională.

Rezultatul anilor de experimente minuțioase a fost constatarea că toleranța imunologică, la fel ca toleranța în viața personală, este ceva care trebuie dezvoltat și la care trebuie să se lucreze. După cum s-a menționat, toleranța este controlată la nivel central, deoarece celulele T trec prin timus, iar celulele B sunt selectate în măduva osoasă. Cu toate acestea, odată intrate în circulație, Treg-urile sunt cele care impun ceea ce se numește toleranță periferică. Modul în care Tregs își exercită influența calmantă nu este clar, dar un mecanism ar putea fi sau concurența pentru factorii de stimulare solubili, cum ar fi interleukina-2, astfel încât să nu fie suficientă pentru a activa celulele T distructive.

În ciuda tuturor acestor descoperiri, modul în care organismul distinge o amenințare de ceva benign nu este încă pe deplin înțeles. De exemplu, cum de numeroasele bacterii din intestin și de pe piele sunt atât de ușor tolerate? O explicație simplă este că unele organe conțin antigene care sunt potențial ascunse de sistemul imunitar și nu sunt expuse liber supravegherii. Aceste locuri privilegiate din punct de vedere imunologic, cum ar fi ochii și

testiculele, sunt închise și este puțin probabil să fie infectate, iar celulele T care pot reacționa la acestea nu sunt eliminate în timus. Un ochi lezat va elibera în circulație proteine care pot provoca un răspuns imun la antigenele ascunse care, odată stabilit, poate compromite atât ochiul lezat, cât și cel sănătos. Un alt caz special de privilegiu imun este placenta. După cum s-a menționat, fătul și placenta sa sunt codificate de o contribuție egală de gene de la mamă și de la tată; de fapt, fătul este ca un transplant străin. Atunci de ce nu este respins? Acesta este un domeniu de cercetare intensă, deoarece înțelegerea motivului pentru care supraviețuiește ar putea ajuta clinicienii să suprime răspunsurile nu numai la transplanturi, ci și la organele proprii, ca în cazul bolilor autoimune. Placenta a fost neglijată ca organ de studiu, poate pentru că este aruncată la naștere și se găsește doar la femeile însărcinate. Dar cercetătorii încep acum să vadă că acest organ mare, fascinant și complex ne poate învăța multe despre toleranță.7

Putem manipula toleranța?

Începând cu Medawar, imunologii s-au gândit la modalități ingenioase de a induce toleranța, fie pentru a reduce simptomele autoimunității, fie pentru a permite transplantul. Deoarece majoritatea dintre noi suntem toleranți la antigenii pe care îi mâncăm sau îi inhalăm, s-a încercat inducerea toleranței prin aceste mijloace. De exemplu, șoarecii pot fi determinați să inhaleze antigene peptidice într-o soluție sărată slabă, iar răspunsul acestor animale la expunerea ulterioară la antigenele respective este apoi diminuat. O abordare similară poate fi utilizată pentru a încerca desensibilizarea copiilor la arahide, după cum se explică în capitolul 12.

Sfântul Graal al transplantului este utilizarea unui organ de la un donator cu un tip de țesut diferit, un tip de țesut MHC diferit de cel al primitorului, în loc să treacă prin căutarea laborioasă a unei compatibilități. După cum vom discuta în capitolul 13, sistemul imunitar al primitorului detectează acest lucru ca pe o amenințare, dar un tânăr cercetător în dermatologie de la Sloan Kettering Memorial Cancer Center din New York a crezut că a dezvoltat o modalitate de a face exact acest lucru. Dr. William Summerlin a descoperit că putea transplanta piele de la un șoarece negru la un șoarece alb, două tulpini cu tipuri diferite de țesut MHC, dacă pielea era condiționată prin cultivarea ei în laborator timp de câteva săptămâni. După

câteva succese, a fost convocat de șeful său, imunologul Robert Good, pentru a-i arăta dovezile. Summerlin a ales un șoarece alb cu cea mai convingătoare pată de piele transplantată pentru a-l duce în biroul lui Good, la ultimul etaj al clădirii. În lift, Summerlin a observat că pata neagră de piele se luminase puțin, așa că, pentru a crea o impresie mai bună șefului său, a retușat-o cu un marker permanent negru! După întâlnirea cu încântatul Robert Good, șoarecele a fost returnat la adăpostul de animale. Tehnicienii au observat apoi că culoarea neagră se împrăștiase și putea fi îndepărtată ușor prin aplicarea unui pic de alcool pe pielea șoricelului. Spre consternarea lui Summerlin, l-au anunțat imediat pe Good. S-a dovedit că peticul de piele fusese parțial acceptat de șoarece, deși fără intervenția markerului era de un gri nu foarte convingător. O investigație a arătat că există o explicație rațională: din cauza unor lucrări neglijente, tulpinile de șoareci albe și negre nu au fost crescute complet separat, iar unele exemplare cu blană albă aveau o filiație mixtă; acestea au moștenit unele gene pentru tipul de țesut, MHC, al tulpinii negre, motiv pentru care nu au avut nicio problemă în a accepta pielea *străină*.

Bietul Summerlin a fost diagnosticat ca suferind de traume emoționale din cauza surmenajului și s-a mutat din cercetare pentru a practica medicina în Louisiana. Cartea lui Joseph Hixson despre acest scandal*, The Patchwork* Mouse8 , povestește cum Summerlin a făcut două greșeli de judecată. Una constat în desfășurarea defectuoasă a experimentelor sale. În cele din urmă, aceste neajunsuri ar fi fost descoperite pe măsură ce alți cercetători nu reușeau să repete descoperirile și, cu timpul, ar fi fost iertat. A doua a fost îmbunătățirea rezultatelor cu un marker, o greșeală catastrofală care a dus la decăderea sa.

Din păcate, Summerlin a îmbunătățit rezultatele despre care era convins că sunt corecte, dar de fapt nu erau. Având în vedere disponibilitatea oamenilor, de la președinți în jos, de a minți și de a trișa dacă acest lucru le convine, nu putem decât să ne întrebăm câte cazuri similare de manipulare rămân nedetectate. Trișarea în experimentele de laborator este un joc perdant, deoarece orice truc va fi descoperit atunci când alții vor încerca să repete experimentele. Experimentele pe termen lung, studiile pe medicamente și seturile mari de date care sunt dificil de repetat rapid trebuie monitorizate cu atenție. Atunci când reputația și banii sunt în joc, se

pare că este întotdeauna posibil, în special pentru mass-media și companiile farmaceutice, să se găsească un om de știință care să susțină un anumit punct de vedere. Nu este nimic în neregulă cu exprimarea unor opinii diferite, dar, așa cum am învățat de la fumători și de la industria tutunului, de la anti-vaxxeri și de la negaționiștii schimbărilor climatice, este mai important ca niciodată să evaluăm dovezile în mod obiectiv.

Majoritatea oamenilor de știință au integritatea de a ști că falsificarea datelor este inadmisibilă. Aceasta scopului și rațiunii științei. Din păcate, în unele țări, avansarea personală depinde de numărul lucrări de cercetare publicate. A apărut o industrie artizanală, cunoscută sub numele de fabrica de hârtie, care vinde lucrări de cercetare false. Din 2020, au fost detectate mii de lucrări false, dar nu au fost retractate.9 Unii oameni nu au nicio rușine; revistele primesc numeroase lucrări în care numele autorilor au fost schimbate, astfel încât lucrările să poată fi retrimise în mod repetat.

Păcatul antigenic original

Păcatul antigenic inițial este un caz special de evitare a imunității de către gripă, care merită menționat doar pentru numele său atrăgător. Termenul a fost inventat în anii 1950 de primul american care a izolat virusul gripal, Thomas Francis Jr, care era profesor de epidemiologie la Universitatea din Michigan, pentru a explica doctrina conform căreia prima doză de gripă pare să influențeze răspunsurile ulterioare la variantele virusului[10]. Tatăl lui Francis era preot prezbiterian, ceea ce poate explica utilizarea de către acesta a unor expresii precum "binecuvântarea imunității induse" în lucrarea sa ciudată, din 1960, al cărei prim paragraf este o încântare:

[NFLUENZA a fost întotdeauna un amestec de romantism și teroare; de realitate și fabulă; de idei noi și vechi. Diferitele sale denumiri populare: gluma veselă, noua plăcere, noua cunoștință, boala galanților, boala la modă, influenza di freddo sau influenza di coeli, la grippe, gripa, virusul ăsta - toate indică o neplăcere veselă. Dar sunt intercalate poveștile unor experiențe dăunătoare. Unii cred că boala transpirației din Anglia din 1485, care a decimat armata lui Richmond după înfrângerea lui Richard al 111-lea la Bosworth Field, a fost gripa. Pandemia din 1743 pare să fi fost

calamitoasă. Termenul de "ciumă albastră", atribuit lui Horace Walpole, sau numele de Blitzkatarrh prevăd trăsături ale episodului devastator din 1918.

Nu sunt sigur că editorii, cu un ochi pe concizie, ar lăsa asta să treacă în zilele noastre. Conceptul cu încărcătură teologică, rezumat la "prima gripă este pentru totdeauna", a apărut din cauza următorului fenomen. S-a observat că o a doua infecție cu gripă tinde să favorizeze generarea de anticorpi la epitopi comuni tulpinii infectante și tulpinii anterioare. Sistemul imunitar se bazează pe celulele de memorie care s-au dezvoltat timpul primei infecții. Această strategie are sens, deoarece celulele B de memorie pot fi mobilizate mai rapid decât celulele T naive, aceasta fiind, până la urmă, baza imunizării. În anii următori, pe măsură ce virusurile gripale evoluează și scapă recunoașterii, apar tulpini cu antigeni diferiți, iar dependența sistemului imunitar de reemiterea anticorpilor anteriori devine mai puțin eficientă. La 70 de ani de la proclamarea lui Francisc, păcatul antigenic original are unii detractori, dar numele său rămâne viu, consacrat în folclorul imunologic.

Vedem deci că recunoașterea unei amenințări este o chestiune delicată. O strategie de apărare complexă este inutilă dacă nu este capabilă să simtă pericolul cu precizie și rapiditate. Sistemul nostru imunitar utilizează numeroase indicii pentru a se asigura că răspunsurile sunt adecvate și proporționale și că antigenii inofensivi sunt ignorați. Ține-ți prietenii aproape și dușmanii mai aproape.[1]

* Filosofii nu se pot pune de acord asupra a ceea ce este sinele, dar vom lăsa această problemă complicată în seama lor.

* Câinele ei, Galadriel Mirkwood, a fost autorul uneia dintre lui Matzinger, spre marea nemulțumire a editorului când a .

1

Al Pacino, în The Godfather, după Sun Tzu, 500 î.Hr.

Război civil

Autoimunitate

Sistemul nostru imunitar este menit să ne protejeze, atunci de ce ne atacă uneori și, ocazional, ne ucide? Mecanismele elaborate de control și echilibrare a armamentului nostru imunitar cedează uneori, devin renegate, provocând un bombardament feroce asupra propriilor noastre țesuturi. Din ce în ce mai mulți dintre noi par sufere de afecțiuni autoimune debilitante, cum ar artrita, diabetul și scleroza multiplă. Ce transformă țesuturile noastre inofensive în ținte de distrugere?

peste o sută de afecțiuni autoimune, fiecare afectând diferite părți ale corpului nostru. Ce au acestea în comun? Care sunt cauzele lor? Cum le putem vindeca? Pentru a încerca să răspundem la aceste întrebări, să examinăm câteva exemple clasice.

La vârsta de douăzeci și unu de ani, Jacqueline du Pré l-a întâlnit pe Daniel Barenboim la o petrecere din Londra și, chiar înainte să vorbească, s-au așezat împreună și au cântat o sonată de Brahms.1 Du Pré a început să cânte la violoncel la vârsta de cinci ani și, 1966, la momentul acelei legături, era recunoscută la nivel internațional ca una dintre cele mai desăvârșite violonceliste. Profesorul ei, Rostropovici, a considerat-o singura din generația sa care putea săi preia ștafeta, iar mai târziu avea să scoată din repertoriul său concertul pentru violoncel al lui Elgar, atât de definitivă era lui du Pré. Nu la mult timp după ce s-au cunoscut, du Pré și Barenboim au zburat la Ierusalim, ea s-a convertit la iudaism și s-au căsătorit la de Vest. Erau perechea de vis a muzicii, cuplul iubit, solicitat peste tot pentru interpretarea și înregistrarea unora dintre cele mai bune interpretări. Cunoscută, pe bună dreptate, drept "Smiley" soțului ei, du Pré a avut o viață fermecată, atingând un vârf pe care puțini dintre noi și-l pot imagina, talentată, frumoasă și iubită.

În câțiva ani, du Pré a început să-și piardă sensibilitatea degetelor, iar criticii muzicali, sensibili la orice imperfecțiune, nu au fost prea elogioși la

adresa ei, pe măsură ce interpretarea ei se deteriora. Tecile de mielină care îi protejau neuronii, precum învelișul de plastic al cablurilor electrice, erau atacate de sistemul său imunitar; ea suferea de o afecțiune autoimună numită scleroză multiplă. Presiunile asupra muzicienilor de talie mondială, de la care se așteaptă să uimească la fiecare concert, sunt enorme. După cum a spus Barenboim mai târziu, provocarea este să trăiești cu o modestie extremă și, în același timp, cu siguranță de sine, străduindu-te să fii cel mai bun fără să compromiți talentul. Beethoven, care a devenit surd mai târziu în viață, ar fi înțeles agonia pierderii crude a unei muziciene superbe din cauza infirmității, care a apărut în cazul lui du Pré înainte ca ea să împlinească treizeci de ani. În ultimii săi ani de viață, fost țintuită într-un scaun cu rotile, zâmbind în continuare, ascunzând durerea bolii și pierderea vocii, a muzicii sale. Scleroza sa multiplă s-a agravat rapid și a murit la vârsta de 42 de ani.

Evoluția clinică a sclerozei multiple este ineluctabilă, dar pot exista unele perioade de ameliorare, în așa-numita sa traiectorie recurentă și remitentă. Medicamentele corticosteroide pot ajuta la prevenirea recidivelor, dar au un efect redus asupra progresiei necontenite a bolii. Acestea atenuează răspunsurile imune și sunt un instrument esențial, deși oarecum brutal, pentru tratamentul autoimunității și, după cum vom vedea în capitolele următoare, pentru tratarea alergiilor și a transplantului. Acestea au însă efecte secundare îngrijorătoare atunci când sunt administrate pe termen lung, inclusiv creșterea în greutate, o față caracteristică de "lună" și o postură aplecată. Paradoxal, ele pot fi salvatoare și în cazul infecțiilor. Înainte ca vaccinurile Covid-19 să fie disponibile, un sistem imunitar eficient era important pentru a combate infecția cu virusul SARS-CoV-2, dar la unii pacienți care s-au îmbolnăvit grav, s-a dovedit că imunitatea prea exuberantă era contraproductivă și viețile au fost salvate prin tratarea acestora cu dexametazonă steroidică pentru a reduce imunitatea.2

și alte medicamente pentru tratarea sclerozei multiple. În 1993, o formă de interferon s-a dovedit a fi utilă și, de atunci, alte tratamente dovedit eficiente, în special dacă boala este la timp.3 Unul dintre aceste tratamente de succes, cu o versiune a anticorpului Campath-1 (a se vedea capitolul 6), reduce numărul de celule B și T, restabilind toleranța imunitară. Din păcate, acesta a venit prea târziu pentru du Pré. Un alt tratament implică

transplantul de celule stem. În cadrul acestei proceduri, celulele imunitare defecte sunt ucise prin doze agresive de chimioterapie și sunt înlocuite cu celule stem din propriul sânge al pacientului, care repornesc sistemul imunitar de la zero. Această procedură funcționează doar la unii pacienți și nu a fost încă testată temeinic în cadrul unor studii clinice[*]. De asemenea, există așa-numitul tratament "scaun otrăvit". Acesta a apărut după ce oamenii din mai multe orașe europene au suferit de erupții cutanate fără o cauză aparentă. Originea misterioaselor afecțiuni ale pielii a fost în cele din urmă identificată cu o substanță chimică numită fumarat, utilizată ca fungicid la expedierea canapelelor. Din întâmplare, unii pacienți cu psoriazis și scleroză multiplă au descoperit că fumaratul, un imunosupresor, era eficient în reducerea unora dintre simptomele ambelor afecțiuni.[4] Testele care utilizează anticorpi modificați pentru a viza celulele T, fără a induce coagularea trombocitelor, sunt, de asemenea, promițătoare în blocarea apariției de noi leziuni.[5]

De ce sistemul imunitar al lui du Pré s-a întors împotriva ei? După cum am învățat mai devreme, mai multe controale de siguranță asigură toleranța față de țesuturile proprii și orice celule T și anticorpi periculoși care s-ar putea bloca din greșeală pe propriile noastre țesuturi sunt șterși sau dezactivați prin toleranță centrală sau periferică. La microscop, țesuturile autoimune sunt în general inflamate și adesea infiltrate vizibil cu limfocite, ca și cum ar fi infectate, dar nu există niciun semn de organism infecțios. Cu alte cuvinte, alarma sună, dar nu există niciun semn de intrus. În schimb, sistemul imunitar atacă violent chiar lucrul pe care ar trebui să-l apere. Inflamația este puternică și dramatică și, uneori, după o infecție, ne confruntăm cu probleme precum dureri articulare sau erupții cutanate, însă aceste simptome dispar în general după ce infecția dispare. La câteva persoane ghinioniste, inflamația insidioasă devine autoimunitate cronică, debilitantă și chiar amenințătoare de viață.

Ce putem învăța studiind cele peste o sută de afecțiuni autoimune diferite? Ce au ele în comun? Tiroida, de exemplu, este frecvent afectată de bolile autoimune, în tiroidita Hashimoto și boala Grave, la fel ca glandele suprarenale (în boala Addison), stomacul (în anemia pernicioasă) și pancreasul (în diabetul de tip 1). Aceste organe sunt bine aprovizionate cu sânge și produc intermitent proteine specifice organului, ceea ce poate ajuta

la explicarea dificultății sistemului imunitar de a le accepta ca făcând parte din sine. În tulburările nespecifice organului, cum ar fi vasculita și lupusul eritematos sistemic (cunoscut și sub numele de LES sau lupus)[*], pielea, rinichii și articulațiile sunt frecvent afectate, în parte, se crede, deoarece grupurile de antigeni și anticorpi tind să rămână blocate în capilarele minuscule care pătrund în aceste zone. În plus față de aceste afecțiuni autoimune relativ frecvente, există multe alte tipuri rare, inclusiv unele în care imunitatea nu a fost inițial suspectată, cum ar narcolepsia, o tulburare de somn.

În ciuda gamei uluitoare de țesuturi diferite care pot fi afectate de bolile autoimune, toate acestea par să se datoreze unei discriminări inadecvate între sine și non-sine de către sistemul imunitar adaptiv - cu alte cuvinte, de către anticorpi și celulele T. În unele cazuri, ținta anticorpilor a fost identificată. În boala Grave, de exemplu, anticorpii apar împotriva unei singure proteine organul tiroidian și stimulează producția nereglementată de hormoni tiroidieni - hipertiroidismul. În miastenia gravis, anticorpii mai degrabă blochează stimulează, deoarece interferează cu receptorii care transmit semnale de la nervi pentru a activa mușchii, ceea ce duce la slăbiciune musculară debilitantă. În ambele afecțiuni, anticorpii se leagă de molecule țintă unice. În lupus, în schimb, o gamă largă de țesuturi sunt afectate de anticorpi care, dintr-un motiv necunoscut, se ridică la componentele celulare care, în mod normal, sunt închise în interiorul celulei. Deficiențele în proteinele complementului (capitolul 3) predispun la lupus, ceea ce este poate de înțeles, deoarece complementul este implicat în eliminarea complexelor imune din circulație. O modalitate de a reduce producția de anticorpi în lupus este de a viza celulele B cu ajutorul celulelor T modificate care se fixează pe CD17, o proteină de pe suprafața celulelor B.7

În unele afecțiuni, celulele T atacă direct țesutul, iar anticorpii nu au niciun rol principal. Capacitatea distructivă a acestor celule T "autoreactive" poate fi observată doar într-un model de scleroză multiplă la șobolani. Șobolanii nu suferă în mod normal de scleroză multiplă, dar imită boala dacă sunt injectați cu proteină bazică de mielină (proteina care acoperă nervii), împreună cu un adjuvant puternic care "rupe toleranța" - mai degrabă ca o formă agresivă de vaccinare, dar antigenul țintă este o proteină proprie.

Șobolanii tratați în acest mod suferă de slăbiciunea sau paralizia caracteristică sclerozei multiple, oferind astfel un model experimental pentru studiul de către oamenii de știință. Celulele T și anticorpii pot fi recoltați de la aceste animale și injectați în șobolani neafectați. Atunci când celulele T sunt transferate, fără anticorpi, animalele receptoare dezvoltă o formă de paralizie, ceea ce dovedește un rol direct al celulelor T. În majoritatea cazurilor de autoimunitate, nu este clar dacă celulele T sau B sunt direct vinovate, dar întrucât celulele T au rolul de a ajuta celulele B să producă anticorpi, ele trebuie să fie implicate la un anumit nivel, chiar dacă daunele sunt provocate chiar de anticorpi.

Putem încerca să cu precizie care este cauza unei boli autoimune prin studierea celulelor T și a anticorpilor de la pacienți. Acest lucru este mai ușor de spus decât de făcut, deoarece cele mai multe afecțiuni autoimune se manifestă la nivelul pacientului, rămânând nedetectate ani de zile înainte de a fi recunoscute. Până atunci, există o mulțime de "zgomot" imunologic, deoarece inflamația stârnește multe celule T și anticorpi atunci când țesuturile sunt deteriorate. În acest caz, există puține șanse de a detecta conducătorii insurecției. Chiar dacă reușim să depistăm celulele T sau anticorpii care lezează țesuturile sănătoase ale unui pacient, nu putem ști dacă acestea au declanșat boala sau dacă au apărut pur și simplu ca răspuns la revărsarea antigenelor din țesuturile lezate atunci când au început să apară simptomele pacientului. În ciuda unei cantități uriașe de muncă detaliată, evenimentele inițiale, factorii declanșatori, rămân necunoscuți.

Artrita reumatoidă

Artrita reumatoidă este o altă afecțiune autoimună extrem de debilitantă, a cărei cauză și tratament ar putea fi aproape de descoperite. AR afectează aproximativ 2 % dintre noi, de trei ori mai multe femei decât bărbați. În această boală, sinoviala, țesutul moale al articulațiilor, cum ar fi cele de la genunchi, șold, umăr, mâini și picioare, este infiltrată de suspecții inflamatori obișnuiți: celulele T și celulele B, precum și unele neutrofile și macrofage. Artrita reumatoidă poate fi diferențiată de cealaltă formă frecventă de artrită, osteoartrita, care se datorează, de obicei, uzurii materialului care absoarbe șocurile dintre articulații la .

Activarea celulelor T este probabil un eveniment primar în poliartrita reumatoidă. Atunci când pacienții sunt clasificați în funcție de țesut, mulți dintre ei prezintă o anumită moleculă MHC de clasă II, HLA-DR4, ceea ce sugerează că prezentarea anumitor peptide de către această proteină pe suprafața celulei (după cum se explică în capitolul 8) este responsabilă de stimularea anumitor celule T specifice. Această pistă a fost continuată prin investigarea pacienților cu variații subtile ale HLA-DR4. Subtipurile de HLA-DR4 asociate poliartritei reumatoide prezintă toate o canelură caracteristică de legare a peptidelor la antigen, un indiciu esențial că anumite peptide prezentate de aceste molecule stimulează receptorii celulelor T care precipită atacul asupra articulațiilor.

Un alt indiciu privind cauza artritei reumatoide provine din anticorpii pacienților. Mulți pacienți au anticorpi care par să se lege de proteine care au fost modificate de o enzimă care transformă un singur element constitutiv al proteinelor, aminoacidul arginină, în mod normal încărcat pozitiv, în aminoacid neutru citrulină. Aceasta este o modificare subtilă, dar sistemul imunitar se pricepe să detecteze diferențele, oricât de mici. Cu aceste informații, putem începe să construim o ipoteză: dacă o infecție declanșează producerea acestei enzime, care apoi transformă arginina din unele proteine ale pacientului în citrulină? Peptidele alterate din aceste proteine ar putea fi apoi prezentate ca antigene legate de canelurile moleculelor HLA-DR4. Deoarece peptidele sunt modificate de enzimă, ele nu mai sunt recunoscute ca "proprii" de către sistemul imunitar, astfel încât stimulează celulele T. În același timp, acestea recrutează celulele B pentru a produce anticorpi împotriva proteinei modificate. Cu alte cuvinte, o mică modificare a proteinelor noastre face să pară străine și demne de atac.

Această ipoteză pare plauzibilă, dar ridică mai multe întrebări, cum ar fi ce fel de infecție declanșează producerea enzimei și de ce sunt afectate articulațiile? În mod curios, fumătorii de tutun oferă câteva indicii esențiale. Artrita reumatoidă este mai frecventă la fumători decât la nefumători, iar fumătorii obișnuiți tind să sufere de parodontită, o infecție severă a gingiilor care, dacă persistă, duce la pierderea dinților. Infecția gingiilor este adesea cauzată de bacterii precum *Porphyromonas gingivalis*, care se întâmplă să producă enzima care transformă arginina în citrulină. Ce se întâmplă dacă inflamația cronică și eroziunea osoasă cauzate de aceste bacterii modifică

proteinele proprii din jurul dinților fumătorului? Peptidele din proteinele modificate legate în canelurile HLA-DR4 ar putea fi apoi prezentate celulelor T, care ar ajuta celulele B să producă anticorpi împotriva lor. Această idee este una dintre cele mai bune piste din ultimele decenii pentru înțelegerea cauzei artritei reumatoide. Dar, stați puțin, cum explică ea de ce sunt afectate articulațiile? Legătura esențială ar putea fi similitudinea dintre mediul osos local al dinților și al articulațiilor noastre. De-a lungul anilor de mișcare, articulațiile sunt supuse traumelor, leziunilor și inflamațiilor asociate, care pot favoriza alterarea proteinelor de către enzimele din aceste articulații, atrăgând celulele T activate de boala gingiilor care ajung în circulație. Atunci când se acumulează suficient anticorp împotriva proteinei alterate, acesta tinde să formeze complexe cu antigenul său țintă, iar aceste complexe se acumulează în articulații, provocând mai multă inflamație. Ca în cazul celor mai multe alte afecțiuni autoimune, inflamația poate începe ca un foc mic care se transformă încet într-un incendiu. Indiferent de mecanism, povestea este departe de a se fi încheiat. Nu toți pacienții cu poliartrită reumatoidă au anticorpi împotriva proteinei modificate, iar mulți dintre ei nu au fumat niciodată, astfel încât este foarte posibil să existe și alte mecanisme în joc care favorizează eroziunea articulațiilor.

Renoir era un fumător inveterat. Artistul a fost fotografiat de mai multe ori. Priviți cu atenție și imaginile care îl înfățișează sunt dovada unui lucru care i-a afectat picturile mai târziu în viață, și anume artrita reumatoidă. Umflăturile articulațiilor mâinilor lui Renoir sunt clar vizibile în fotografiile din 1896 încoace, când avea cincizeci și cinci de ani. Într-un tablou își ține pipa, iar în altul, realizat la vârsta de șaizeci și doi de ani, se chinuie să țină în mod natural o țigară cu mâna strâmbă. Simptomele lui Renoir s-au dezvoltat în jurul vârstei de cincizeci de ani și s-au agravat treptat, ajungând la un handicap grav când avea șaptezeci de ani. În ciuda deformărilor provocate boală, el nu a încetat niciodată să picteze. Potrivit nepotului său, Renoir a continuat să își ruleze propriile țigări în timp ce producea alte sute de picturi. Până la vârsta de șaizeci de ani, folosea un . Starea sa s-a deteriorat, iar artrita i-a afectat în cele din urmă coloana vertebrală. Din 1912, a fost țintuit într-un scaun cu rotile, cu picioarele înfășurate în bandaje sau purtând papuci, deoarece nu mai putea suporta pantofii. Boala i-a afectat starea generală de sănătate, a slăbit și s-a mutat căldura din sudul Franței pentru a-și găsi alinarea. Chiar și acolo, îi era adesea frig și stătea pe

un scaun acoperit cu șaluri, cu o pisică în poală pentru confort. Unele dintre picturile sale pot fi datate din această perioadă firelor de păr de pisică vopsea. Și-a adaptat tehnica de pictură la starea sa până când, în cele din urmă, pensula a trebuit să fie fixată în mâinile sale slăbite, aplicând aceleași unsprezece culori din paleta sa8.

Tratamentul artritei reumatoide are o istorie rușinoasă, deoarece multe dintre primele medicamente au făcut mai mult rău decât bine. Majoritatea pacienților cu artrită spun că durerea lor este mai mare pe vreme rea, dar un studiu care a înregistrat simptomele și vremea pe o perioadă de cincisprezece luni nu a evidențiat o astfel de corelație.(9) Începem să producem medicamente mai eficiente, inclusiv cele care includ anticorpi monoclonali, după cum vom vedea mai târziu.

Diabet de tip 1 (T1D)

Majoritatea dintre noi cunoaștem pe cineva cu o altă boală autoimună gravă, diabetul de tip 1. T1D prezintă interes pentru cercetare, deoarece distrugerea imunitară în această boală vizează în mare măsură anumite celule din pancreas. Diabetul a fost recunoscut încă de când egiptenii antici, în urmă cu peste trei mii de ani, au descris o afecțiune care implica sete excesivă, urinare și pierdere în greutate. În India, testul tradițional pentru diabet consta în prezentarea urinei pacientului furnicilor, care se îndreptau spre nivelurile ridicate de zahăr pe care le conținea. Ei o numeau *madhumeha*, adică urină cu miere sau apă dulce. Și la Roma, Galen a menționat diabetul și a remarcat apariția sa rară. În secolul al XVIII-lea, Matthew Dobson a raportat în *Medical Observations and Inquiries* că urina persoanelor care suferă de diabet este bogată în glucoză, iar în secolul al XIX-lea se știa că această afecțiune este fatală. Până de curând, medicii au gustat ei înșiși urina ca parte a diagnosticului. Până în 1995, a fost utilizat termenul de diabet zaharat insulino-dependent, înlocuit în cele din urmă de diabet de tip 1, pentru a distinge această formă juvenilă a bolii de frecventă la adulți, diabetul de tip 2, adesea asociată cu hiperactivitatea pancreasului și rezistența la insulină care însoțesc obezitatea, pe care le vom analiza în capitolul 20.

Incidența diabetului de tip 1 crește cu un procent alarmant de 4 % de la an la an. Prevalența bolii este ridicată în Regatul Unit, dar există 350 de milioane de bolnavi în întreaga lume. Potrivit Organizației Mondiale a Sănătății, este a șaptea cauză de deces ca frecvență. În prezent, datorită insulinei sintetice, majoritatea persoanelor care suferă de această afecțiune supraviețuiesc destul de bine și, după aspectul lor exterior, nu ai ști niciodată că sunt diabetice. Canotorul olimpic Steve Redgrave, de exemplu, are diabet de tip 1. Este ușor să această boală banală, dar, din nefericire pentru cei care suferă de diabet de tip 1, traiul cu această boală este extrem de grav.

Insuletele Langerhans, mici grupuri de celule încorporate în pancreas, o fâșie de glandă situată în spatele stomacului, sunt responsabile de producerea insulinei, care este eliberată în fluxul sanguin în funcție de necesități. În pancreasul pacienților cu diabet de tip 1, murmurații de celule mici cu nuclee mari, celulele T, inundă insulele într-un șir distructiv, lăsând restul pancreasului nevătămat. Specificitatea și puterea atacului imunitar asupra acestor grupuri celule aparent lipsite de importanță au consecințe grave, inclusiv efecte asupra inimii, nervilor, rinichilor și ochilor, care uneori duc la orbire dacă nu sunt tratate cu succes.

Înfruntarea diabetului de tip 1 necesită vigilență pentru a menține nivelul zahărului din sânge cât mai aproape de normal. Bolnavii trebuie să își injecteze zilnic insulină, să își monitorizeze și să mănânce, sau să evite să mănânce, carbohidrați, după cum este necesar. Când un coleg diabetic de la Stanford s-a trezit hipoglicemic - cu alte cuvinte cu un nivel scăzut de glucoză în sânge - în timp ce mergea spre casă într-o seară, a , amețit și confuz. Poliția a presupus că era dependent de droguri și a fost arestat și dus în celulă pentru o noapte. Abia mai târziu au descoperit, după plăcuța de identificare de la gâtul său, că era diabetic. Diabeticii pot suferi, de asemenea, de hiperglicemie, atunci când există prea multă glucoză în circulație, care poate provoca, de asemenea, leșin.

La persoanele sănătoase, producția de insulină este strâns reglată în moduri pe care o simplă injectare a hormonului, un tratament obișnuit, nu le poate imita niciodată. Din fericire, în zilele noastre, gestionarea prin monitorizarea atentă a glicemiei este posibilă. Până de curând, un diabetic

de tip 1 nou diagnosticat putea fi nevoit să se supună unei vieți de peste 65 000 de injecții, care poate fi mai scurtă cu aproximativ 12 ani decât cea a unei persoane sănătoase. Cu toate acestea, acest regim dur era preferabil față de acum un secol, înainte să insulina, când un diagnostic de diabet de tip 1 echivala cu condamnarea la aproape înfometare și la o moarte prematură sigură. O nouă descoperire - pancreasul artificial - promite să revoluționeze viața diabeticilor de tip 1. Acest dispozitiv automatizat de administrare a insulinei utilizează un mic senzor de glucoză introdus sub piele pentru a trimite în permanență informații privind nivelul glucozei din sânge către o pompă de perfuzie cu insulină, care administrează hormonul prin piele atunci când este necesar. 10

Ca multe alte descoperiri științifice, descoperirea insulinei este o poveste încurcată, cu răsturnări de situație, care implică noroc, muncă grea, gelozie, rivalitate acerbă și dispute pentru recunoaștere. Descoperirea nu s-a datorat pur și simplu geniului, ci mai degrabă perseverenței oamenilor de știință care nu au reușit să se impună[11]. Oamenii de știință germani au demonstrat primii că extirparea pancreasului la câini provoca diabet. În 1901, Eugene Opie, student la medicină la Universitatea Johns Hopkins, a observat că, dacă insulele Langerhans erau conservate, nu diabetul, chiar dacă restul pancreasului era în proastă. Atunci a devenit evident că insulele secretau o substanță care prevenea diabetul. Numeroși oameni de știință au încercat să hrănească pacienții cu această substanță sau să le-o injecteze, dar au observat doar efecte adverse. Frederick Banting, din Toronto, a avut ideea că ligaturarea canalului care iese din pancreas ar împiedica enzimele digestive produse de organ să distrugă substanța secretată. Pentru a testa această idee, i-a cerut unui coleg cu influență în cadrul universității, John McCleod, să îi pună la dispoziție spațiu de laborator, un asistent și câțiva câini.

În cadrul unor experimente care nu ar trece de regulile stricte ale eticii animalelor din zilele noastre, Banting și asistentul său Charles Best au îndepărtat pancreasul de la câini și au încercat să demonstreze că un extract din organul unui alt câine a vindecat diabetul rezultat. Doar câteva dintre aceste experimente au avut succes, iar unii dintre câini au murit din cauza infecțiilor. Cu toate acestea, experimentele care au funcționat l-au impresionat suficient de mult pe McCleod, care, cu bunăvoință, i-a oferit

mai mult spațiu de laborator pentru a explora produsul secretat de insulele Langerhans, denumit inițial isletin, și a recrutat un biochimist, James Collip, pentru a realiza preparate din pancreas. Fricțiunile dintre Collip și Banting aproape au distrus proiectul, dar Collip a fost cel care a făcut descoperirea decisivă. Prin răcirea țesutului pancreatic și purificarea diferitelor fracțiuni, el a putut păstra factorul activ isletin. Urmând o tradiție științifică nobilă, dar riscantă, Banting și Best s-au injectat cu izletină, fără să aibă alte efecte negative în afară de unele amețeli. În ianuarie 1922, administrat o doză de izletin pe care o preparaseră ei înșiși unui băiat diabetic de paisprezece ani, Leonard Thompson, dar aceasta nu a funcționat. Collip a declarat că știe cum să prepare un extract îmbunătățit, dar nu a vrut să îi dezvăluie secretul lui Banting și cei doi bărbați aproape că s-au luat la bătaie. Când extractul lui Collip a fost administrat băiatului, acesta a fost salvat de la moarte. Curând au urmat și alte succese, iar părinții au venit în număr mare la universitate în speranța de a obține tratament pentru copiii lor diabetici. Compania farmaceutică Eli Lilly a reușit să pregătească insulină în cantități suficiente pentru dezvoltarea ulterioară și au urmat rezultate uimitoare, din ce în ce mai mulți copii fiind salvați.

Banting și McCleod au primit Premiul Nobel pentru această lucrare, deși Banting a protestat că Best ar fi trebuit să fie recompensat. McCleod a recunoscut contribuția lui Collip împărțind cu el banii din premiu. Deși Best nu a primit premiul, Banting și Best au devenit nume cunoscute, iar Collip a fost uitat. Și alții meritau recunoaștere, dar au fost ignorați, inclusiv Israel Kleiner, care a publicat o lucrare detaliată în care arăta că "emulsiile" pancreasului reduc nivelul de glucoză din sânge. Din păcate, cariera sa de cercetător s-a încheiat când laboratorul său a fost închis, iar el a fost nevoit să își întrețină familia angajându-se la clinica homeopatică din New York! Kleiner și-a desfășurat activitatea cu prudență, poate prea prudență. În schimb, Banting era determinat, chiar obsedat. Uneori, succesul necesită determinare pură, atâta timp cât există un coleg priceput, precum Collip, considerat de departe cel mai bun om de știință practică din echipă, care își păstrează calmul și rezolvă problemele. În știință, ca și în viață, este adesea nevoie de o combinație de medii, personalități și aptitudini și nu există nicio limită la ceea ce se poate realiza dacă nu te deranjează cine primește laudele.*

La o sută de ani de la descoperirea insulinei, diabetul de tip 1 rămâne una dintre cele mai enigmatice probleme de sănătate ale copiilor. Știm că sistemul imunitar distruge în mod specific celulele insulare din pancreas, în principal prin trimiterea unui roi de celule T. Știm, de asemenea, despre unele dintre antigenele care sunt țintele celulelor T și ale anticorpilor, dintre care unul ar putea fi insulina, ea însăși o proteină mică, dar există și alți candidați. Problema este că, în momentul în care boala a început, insulele sunt pline de diferite tipuri de celule ale sistemului imunitar și de anticorpi, ceea ce face ca găsirea evenimentului declanșator să fie fără speranță. Ca și în cazul artritei reumatoide, studiile genetice indică prezentarea antigenelor de către moleculele MHC. De fapt, în peste 90 % din cazuri, pacienții prezintă anumite subtipuri de molecule MHC, dar aceleași molecule sunt prezente la mulți copii care nu dezvoltă niciodată diabet, deci este clar că altceva este la mijloc.

Având în vedere că anumite variante genetice predispun persoanele la diabet de tip 1, ne-am putea aștepta ca aceste variante să fie puternic selecționate în cursul evoluției. Pe scurt, anterior, majoritatea diabeticilor ar fi murit în copilărie, deci de ce această afecțiune și variantele genetice care o predispun sunt încă atât de răspândite? Pe lângă genele MHC, multe alte variante ale genelor sistemului imunitar tind să fie mai frecvente la diabetici decât la persoanele fără această boală. Aceste gene nu sunt defecte, ci doar diferite. Genetica pare să ne spună că unele versiuni particulare ale acestor gene, atunci când, din întâmplare, apar împreună la un individ, pot duce la un răspuns imun sporit sau aberant. Combinația de variante genetice poate fi chiar salvatoare în anumite circumstanțe, cum ar fi o infecție gravă, ceea ce ar explica ce variantele nu au fost selectate. Dar, în alte circumstanțe, atunci când are loc un eveniment declanșator, variantele genetice determină un răspuns excesiv de agresiv la antigenele proprii.*

Cercetătorii care sperau că descoperirea tuturor variantelor genetice asociate cu diabetul de tip 1 va dezvălui cauza bolii au fost dezamăgiți. Lucrările anterioare privind alte boli au promis că genetica va oferi răspunsuri. De exemplu, pacienții cu fibroză chistică au moștenit de la părinții lor două forme defecte ale unei singure gene mutante și, atunci când gena a fost identificată, eforturile s-au concentrat pe înțelegerea proteinei pe care o codifica și pe atenuarea efectelor sale, înlocuind-o chiar cu o genă

sănătoasă în plămânii pacienților. În genetica diabetului nu există un astfel de fruct ușor de obținut, nici un defect genetic unic care să poată fi reparat. Spre deosebire de fibroza chistică, în cazul diabetului de tip 1, variantele genei sunt implicate într-o serie de aspecte ale sistemului imunitar, fiecare contribuind într-o măsură modestă. Dacă le adunăm pe toate la un individ, produsele lor colaborează și duc la un răspuns imunitar mai agresiv. Mii de astfel de gene au fost identificate și se pot dovedi utile în diagnosticare, dar nu au condus până acum la un tratament. Multe alte umane cronice, de la boli de inimă la accident vascular cerebral, la fel ca autoimunitatea, sunt poligenice, cu alte cuvinte afectate de combinații de variante ale mai multor gene normale.

Un lucru este sigur, toate cercetările, inclusiv cele genetice, confirmă faptul că diabetul de tip 1 se datorează distrugerii imunitare a celulelor insulare din pancreas. Acest lucru ne ajută să înțelegem de ce un nou tratament cu un anticorp monoclonal modificat, Teplizumab, mai degrabă evoluția bolii decât debutul acesteia, chiar și atunci când este administrat pacienților cu prima ocazie. Anticorpul vizează proteina CD3, care se asociază cu receptorul de pe celulele T. Printr-un mecanism care nu este încă clar, anticorpul împotriva CD3 modulează proprietățile distructive ale celulelor T. Teplizumab a fost aprobat în SUA în 2022. În principiu, acesta poate fi util pentru alte autoimune, atunci când diagnosticul precoce este posibil, deoarece efectele sale sunt asupra tuturor celulelor T în general, independent de antigenul țintă.12

Studiind versiuni ale genelor* mai răspândite în bolile autoimune decât la indivizii neafectați, putem ajunge la unele generalități. În primul rând, nicio genă nu este responsabilă pentru nicio boală autoimună. În al doilea rând, majoritatea grupurilor de gene implicate în tulburările autoimune funcționează în sistemul imunitar, cum ar fi regulatorii celulelor T și citokinele. În al treilea rând, genele nu sunt defecte, ci doar diferite, și sunt prezente și la persoanele neafectate. În al patrulea rând, unele dintre aceste variante genetice par să predispună la mai multe afecțiuni autoimune, în timp ce altele afectează un singur țesut. În al cincilea rând, în ciuda cercetărilor aprofundate, estimăm că am găsit doar o parte din genele predispozante, ceea ce sugerează că este posibil să subestimăm efectele genelor cu variante rare.

Ne-am putea aștepta ca, după o lungă perioadă de evoluție, să ajungem cu toții să avem versiuni "bune" ale genelor care să ne ofere rezistență la boli. De ce nu este așa? Presiunea neîncetată a infecțiilor și a bolilor este de așa natură încât este imposibil evoluția imunității să stea pe loc. Cu cât versiunea produsului unei gene devine mai de succes și mai răspândită, cu atât este mai probabil ca un microb să ocolească. În consecință, o altă versiune poate fi selectată, chiar dacă nu este ideală pentru alte scopuri. De exemplu, versiunea genei MHC HLA-B57 este o varietate pe care o avem doar câțiva dintre noi. Pe de o parte, HLA-B57 oferă protecție împotriva HIV, dar, pe de altă parte, persoanele care o poartă sunt mai susceptibile la psoriazis. În mod similar, o versiune a unei alte gene, CCR5, protejează împotriva HIV, dar crește riscul bolii West Nile. Un alt exemplu-cheie al acestui tip de echilibru este o genă care oferă o anumită rezistență la malarie, dar purtătorii suferă de anemie falciformă, o boală gravă a sângelui. Această relație yin-yang este o caracteristică comună a genelor care influențează rezistența la boli: un sistem imunitar hiperactiv poate proteja împotriva infecției, crescând în același timp șansele unei reacții exagerate. Este un echilibru delicat.

Susținerea selecției care acționează asupra genelor sistemului imunitar provine din extragerea ADN-ului din scheletele a sute de persoane care au murit de Moartea Neagră și care au fost, prin urmare, îngropate în "cimitirele ciumei" din locuri East Smithfield din Londra în 1348 și 1349.[14] Victimele acestei boli, cauzate de infecția cu bacteria *Yersinia pestis*, par să aibă versiuni ale genelor sistemului imunitar subtil diferite de cele ale supraviețuitorilor. Selecția pentru rezistența la ciuma bubonică pare să fi favorizat genele care îmbunătățesc răspunsul imun la bacterii.

Mai mult decât gene

Dacă studiul genelor nu a oferit descoperirea vitală în înțelegerea bolilor autoimune, cum rămâne cu cealaltă parte a poveștii, ceea ce numim în mod generic mediu? Dar ce înțelegem prin mediu? În cazul diabetului de tip 1, studiile pe gemeni pot ajuta la calcularea importanței relative a genelor și a mediului. Gemenii neidentici împart jumătate din gene, iar gemenii identici 100%, astfel încât compararea incidenței bolii în cele două grupuri oferă o măsură a naturii (adică genetica) față de educație. În multe perechi de

gemeni identici, unul poate fi diabetic, iar celălalt nu, confirmând fără echivoc faptul că genele nu sunt totul. Dar stați puțin, veți spune, gemenii sunt crescuți în același mediu familial, astfel încât este imposibil să se distingă contribuțiile relative ale genelor și ale mediului. Adevărat, așa că este necesară o perfecționare ingenioasă, și anume, depistarea gemenilor identici crescuți separat. Atunci când studiem un număr suficient de perechi de frați, dintre care unul este diabetic, descoperim cu siguranță o contribuție majoră a mediului. Dar, înainte de a care ar putea fi acesta, există o mică complicație: gemenii identici se dovedesc a nu fi atât de identici genetic pe cât s-a crezut inițial. Pe lângă variația în rearanjarea receptorilor de pe celulele B și T, frații dobândesc mutații în mod independent în timp, pe lângă așa-numitele modificări epigenetice, în care secvențele genetice rămân intacte, dar expresia lor se schimbă, datorită unor ușoare modificări ale ADN-ului. După luarea în considerare a tuturor acestor avertismente, așa cum am bănuit tot timpul, este foarte clar că atât genele pe care le moștenim, cât și mediul au o influență semnificativă asupra susceptibilității la boli autoimune.

Ce există în mediul înconjurător care conspiră pentru a ne împinge celulele T și anticorpii să ambuscheze o parte din noi? Timp de mulți ani, a fost suspectată infecția cu virusuri. Un studiu recent asociază scleroza multiplă cu infecția cu virusul Epstein-Barr (EBV).[15],[16] Problema este că majoritatea dintre noi am fost infectați cu EBV în tinerețe și nu am dezvoltat scleroză multiplă, deci EBV în sine nu poate fi o cauză directă a bolii. Pentru a stabili o asociere statistică semnificativă, trebuie studiat un număr mare de persoane. Pentru a realiza acest lucru, o echipă de cercetători a examinat eșantioane prelevate în mod regulat de la un grup de 10 milioane de tineri adulți care servesc în armata SUA. Ei au constatat că riscul de scleroză multiplă a crescut de 32 de ori în urma infecției cu EBV, dar nu și cu alți viruși. Din fericire, în marea majoritate a persoanelor, infecția cu EBV nu declanșează scleroză multiplă, astfel încât aceasta poate fi doar o parte a poveștii și altceva este în mod clar la mijloc. Lucrări recente arată că există diferite versiuni ale EBV, ceea ce poate ajuta la explicarea motivului pentru care numai anumite infecții cu virusul determină SM.17 Aceste lucrări sugerează, de asemenea, că este mai probabil ca un control ineficient al EBV de către sistemul imunitar să ducă la autoimunitate.

Alte indicii sugerează modul în care EBV ar putea fi implicat. De exemplu, anticorpii generați împotriva EBV au reacții încrucișate cu o proteină umană din sistemul nervos central numită GlialCAM.[18] Poate că infecția cu EBV la unii dintre noi stimulează producția de anticorpi care, din întâmplare, se leagă de această proteină proprie. Ideea este cunoscută sub numele de *mimetism molecular* ; o infecție dă naștere unui răspuns la o proteină care, din greșeală, are o structură similară la o proteină umană. În mod normal, suntem toleranți față de propriile noastre țesuturi, dar, așa cum am descoperit în cazul șobolanilor injectați cu proteină bazică de mielină, dacă este stimulată suficient, în acest caz printr-o injecție de adjuvant, toleranța poate fi încălcată și țesutul devine autoreactiv.

Dovezile lipsesc, dar există o mulțime de dovezi circumstanțiale pentru mimetism. De exemplu, infecția cu anumiți viruși este adesea sezonieră și legată de vreme și există o legătură între anotimpuri, infecțiile virale și debutul diabetului[19]. În mod curios, unele afecțiuni autoimune, cum ar fi scleroza multiplă, sunt mai răspândite cu cât trăiești mai aproape de poli[20]. Acest mister ar putea avea legătură cu dieta, radiația UV sau nivelurile de vitamina D, deoarece toate sunt legate de cantitatea de lumină solară. O altă teorie este că are legătură cu selecția variantelor genetice care oferă o protecție sporită împotriva agenților patogeni, cum ar fi cei care cauzează tuberculoza sau lepra[21]. Strămoșii unei anumite gene MHC, DRB1[1]15:01, pot fi urmăriți până la populațiile pastorale de stepă care au migrat în Europa în urmă cu peste cinci mii de ani. Treptat, această variantă a fost dobândită de populațiile agricole și transmisă până la noi, unde este asociată cu un risc genetic crescut pentru SM.22 De ce ar fi favorizată în evoluție o variantă genetică care prezintă un risc pentru sănătate? Poate că reacția excesivă a imunității la propriile proteine ale organismului este prețul pe care unii dintre noi îl plătesc pentru rezistența la infecții.

Majoritatea afecțiunilor autoimune sunt mai frecvente la femei. Nu știm de ce se întâmplă acest lucru, dar poate fi legat pur și simplu de diferențele dintre hormonii sexuali. Una dintre puținele afecțiuni autoimune cronice care afectează mai degrabă bărbații decât femeile este un tip de artrită a coloanei vertebrale care poartă numele greoi de spondilită anchilozantă[24]. Când eram tânăr, bărbații ghemuiți cu spatele aplecat, așa-numiții bărbați "în poziție de semn de întrebare", care arătau ca niște figuri dintr-un tablou

de Lowry, nu erau rari. Acum, boala este în general diagnosticată și tratată mai eficient, iar îndoirea și fuziunea coloanei vertebrale pot fi atenuate într-o oarecare măsură prin fizioterapie și exerciții fizice, cum ar fi înotul frecvent cu spatele, ceea ce previne trăirea cu agravarea afecțiunii odată cu înaintarea în vârstă. În mod remarcabil, 90 % dintre persoanele cu spondilită anchilozantă au o variantă a genei MHC de clasa I, HLA-B27. Lucrări recente sugerează că mimetismul molecular ar putea fi la originea acestei boli, deoarece receptorii celulelor T autoimune la pacienți au reacții încrucișate cu peptide provenite de la bacterii, ceea ce sugerează că o infecție non-virală ar putea declanșa afecțiunea[25]. S-a constatat că celulele T ucigașe cu un receptor specific sunt îmbogățite la un pacient. Aceasta a stat la baza unei noi terapii remarcabile concepute pentru a epuiza aceste celule T cu ajutorul unui anticorp. Acest pacient a fost în remisie timp de patru ani, deschizând calea pentru un tratament eficient pentru alte persoane cu această afecțiune[26].

În majoritatea celorlalte boli autoimune, cea mai puternică asociere genetică este cu variantele genei MHC de clasa II, mai degrabă decât cu cele de clasa I. Semnificația acestui fapt nu este cunoscută, dar tipizarea pentru MHC, indiferent dacă este de clasa I sau de clasa II, este un indicator util în diagnostic.

Declanșatorul autoimun

Moleculele MHC specifice reprezintă " de foc" pentru boala autoimună, dar încă nu știm ce a apăsat pe trăgaci, care au fost evenimentele de inițiere. Faptul că diferite afecțiuni autoimune afectează organe diferite sugerează că ar putea fi implicați mai mulți viruși (sau bacterii) diferiți. Pentru o perioadă, s-a urmărit o altă idee pentru a explica autoimunitatea, ipoteza infecției criptice.27 Această ipoteză propunea că unele afecțiuni autoimune sunt cauzate direct de organisme infecțioase care nu au fost încă identificate. Această este dificil de , dar pare mai puțin probabilă acum, când dispunem de tehnici sensibile pentru a găsi urme de ADN, altele decât al nostru, în țesuturi

Boala celiacă, care este declanșată de proteina gluten din boabele de grâu și alte cereale, oferă un scenariu interesant pentru investigarea răspunsurilor

imunitare aberante. Strict vorbind, răspunsul la grâu nu este autoimun, deoarece nu este o proteină proprie. În boala celiacă, peptidele gliadinei modificate (deaminate), o componentă a glutenului, sunt prezentate de anumite molecule MHC foarte specifice. Rezultatul este că pacienții pot produce o anumită clasă de anticorpi, IgA, unei proteine proprii, o enzimă numită transglutaminază tisulară. Acest lucru este în concordanță cu lucrările privind alterarea peptidelor de către enzima din artrita reumatoidă descrisă anterior, în sensul că o peptidă proprie cu o alterare sau modificare subtilă este interpretată de mecanismul imunitar ca fiind străină. Rezultatul este că inflamația, indusă de gliadina modificată, declanșează un atac asupra țesuturilor, care se calmează atunci când bolnavul nu mai mănâncă grâu. unele dovezi că introducerea timpurie a glutenului, cum ar Weetabix, în alimentația unui copil poate oferi o anumită protecție[28].

Prevenirea autoimunității?

O creștere de la an la an a afecțiunilor autoimune în țările dezvoltate sugerează că, pe măsură ce viața devine mai confortabilă, mai puțin murdară, mai puțin infecțioasă, sistemul imunitar nu mai este condiționat în mod corespunzător de expunerea timpurie la antigeni microbieni. Ipoteza igienei încapsulează această noțiune, așa cum a fost propusă de epidemiologul David Strachan, care a constatat că era mai puțin probabil ca copiii să sufere de febra fânului cu cât erau mai mulți frați mai mari în familie.[29], [30] În sprijinul acestei idei, incidența autoimunității și a bolilor alergice a crescut pe măsură ce infecțiile din copilărie, cum ar fi rujeola, oreionul, difteria și viermii intestinali, au scăzut. [31] Celulele T, în special celulele T reglatoare, nu sunt bine "antrenate" în medii microbiologic curate, după cum se poate demonstra la șoarecii "fără germeni". Graficele arată creșterea constantă a bolilor autoimune și alergice în funcție de nivelul socioeconomic. Bolile infecțioase, de la tuberculoză la pneumonie, au avut tendința de a afecta persoanele sărace, care trăiesc în condiții de aglomerație, însă incidența autoimunității este în creștere în rândul persoanelor înstărite. Comunitățile de migranți care provin din medii sărace se confruntă rapid cu boli autoimune pe care le întâlneau rar înainte, pe măsură ce devin mai bogate. Pe lângă scăderea expunerii la infecții, există și alte efecte mai puțin tangibile asupra sistemului nostru imunitar pe

măsură ce scăpăm de sărăcie, cum ar fi dieta (capitolul 20), dar mai ales compoziția organismelor comensale din microbiota noastră[32].

Deși ipoteza igienei este satisfăcătoare din punct de vedere intelectual, este dificil să se găsească mai mult decât un sprijin anecdotic pentru aceasta în explicarea creșterii numărului de boli autoimune. Ipotezele actuale includ o serie de idei, cum ar fi lipsa infecțiilor în copilărie, utilizarea excesivă a antibioticelor, expunerea redusă la animale și dieta modernă cu ingredientele sale sintetice, toate acestea putând avea un efect asupra microbiomului, conținutul microbian al intestinului și al altor țesuturi.[32], [33] Și descoperiri recente indică faptul că și dezvoltarea astmului (capitolul următor) este influențată de gama de bacteriofagi (viruși ai bacteriilor) intestinele sugarilor. [34]Indicii importante provin din experimentele efectuate pe tulpini de șoareci de laborator numite șoareci diabetici non-obezieni (NOD), care dezvoltă diabet spontan. Șoarecii NOD pot fi protejați de dezvoltarea diabetului prin simpla administrare a unei doze dintr-un anumit tip de viermi.[35] Într-o versiune umană a acestui experiment, Joel Weinstock, gastroenterolog la Centrul Medical Tufts din Boston, a sugerat consumul unui cocktail de viermi paraziți pentru a condiționa imunitatea și a trata boala inflamatorie intestinală, după cum demonstrează într-un videoclip.[36]Unii dintre acești viermi produc molecule care modulează imunitatea. Weinstock sugerează chiar utilizarea viermilor bici de porc pentru a trata colita ulcerativă. Pacienții cu o varietate de afecțiuni autoimune au o compoziție distinctă a microbiotei lor intestinale în comparație cu cea a persoanelor sănătoase, ceea ce sugerează o terapie pentru prevenirea bolilor prin modificarea microbiotei[37].

Sunt disponibile tratamente mai puțin radicale, cum ar fi administrarea de tiroxină pentru bolile autoimune care provoacă hipotiroidism și, bineînțeles, insulină pentru diabet, dar până în prezent tratamentele generale s-au dovedit evazive. După cum a constatat du Pré, medicamentele imunosupresoare pot fi eficiente până la un anumit punct, dar utilizarea lor pe termen lung poate provoca efecte secundare nedorite.

Anticorpii monoclonali care blochează inflamația sunt utilizați cu un oarecare succes pentru tratarea diferitelor afecțiuni autoimune. Putem evita efectele imunosupresoare ale medicamentelor prin blocarea răspunsului

imun la un autoantigen specific, lăsând însă restul sistemului imunitar în pace? Mai multe laboratoare încearcă să facă acest lucru folosind ceea ce se numește "vaccinuri inverse". Ideea este de a introduce autoantigenul, modificat în așa fel încât să învețe organismul să inducă toleranță. De exemplu, atașarea de zaharuri la peptidele cauzatoare de boli poate fi capabilă să păcălească sistemul imunitar să le ignore și există mai multe inițiative de testare a acestui tip de abordare.38

Cel mai eficient tratament de până acum pentru artrita reumatoidă este cel cu anticorpi monoclonali împotriva citokinei factor de necroză tumorală (TNF) și a receptorului acesteia.[139]) Denumirea este înșelătoare: TNF a fost inițial inventat deoarece provoca moartea celulelor tumorale, necroza. Curând s-a constatat că este identic cu o altă moleculă numită cachexină, care favorizează pierderea în greutate din cauza epuizării musculare, unul dintre principalele motive pentru care persoanele cu cancer în fază terminală pierd în greutate. De fapt, TNF este un nod central al inflamației, deoarece declanșează o cascadă de căi metabolice în celulă.

Povestea descoperirii anticorpilor TNF pentru tratamentul artritei reumatoide este una a colaborării și tenacității a doi oameni. Australianul Marc Feldmann a călătorit la Londra pentru a studia bolile autoimune, despre care credea că l-ar putea ajuta să afle cum să stimuleze celulele T pentru a ataca cancerul. El a fost atras de artrită, care era relativ ușor de studiat, deoarece se puteau obține mostre de celule T din articulații. Feldmann a echipă cu un clinician deosebit de înalt, Ravinder Maini, cunoscut de toată lumea, în mod destul de incongruent, ca Tiny Maini. În prezent, știm că inflamația implică un număr uriaș de celule și substanțe chimice, într-o mizerie interdependentă masivă. Feldmann și Maini s-au gândit că, dacă ar putea bloca o citokină inflamatorie cheie, un regulator principal în fruntea unei cascade de citokine, ar putea pune frână inflamației. Lucrările lor inițiale de blocare a TNF cu ajutorul anticorpilor au început să fie promițătoare, deoarece au constatat că blochează efectele altor citokine din aval, dar marile companii farmaceutice, preocupate de siguranță și costuri, nu le-au împărtășit entuziasmul. Feldmann a apelat la un fost coleg de la Centocor, o companie de biotehnologie din Philadelphia, care era dispus să accepte provocarea. În cadrul unui studiu controlat cu placebo, au injectat un anticorp monoclonal împotriva TNF la douăzeci de

pacienți cu poliartrită reumatoidă grav bolnavi, iar durerea, oboseala și mobilitatea acestora s-au ameliorat în mod miraculos. Pacienții anterior incapabili puteau acum să urce și să coboare scările. Rezultatele au fost atât de spectaculoase încât asistenta medicală responsabilă cu studiul a putut prezice care dintre pacienți a primit anticorpul, numit infliximab, și care a primit controlul placebo. Cu toate acestea, efectele dispăreau după câteva săptămâni sau luni. Soluția a fost combinarea anticorpului cu un medicament numit metotrexat, care blochează celulele inflamatorii, o formulă utilizată acum pe scară largă în practica clinică. În semn de recunoaștere a rolului fostului coleg și al Centocor, atunci când au primit prestigiosul premiu Lasker pentru munca lor, Feldmann și Maini au declarat: "Recompensele pentru grupul nostru nu constau doar în a fi martorii unei îmbunătățiri a condiției umane, ci și în dobândirea de prieteni de încredere".

un drum lung de parcurs în tratarea afecțiunilor autoimune. Încă încercăm să distingem dacă unele afecțiuni sunt de fapt autoimune sau dacă au alte cauze. Unii îndrăznesc să sugereze că multe alte afecțiuni cronice misterioase, despre care inițial nu se credea că implică imunitatea, cum ar fi boala Parkinson, sunt tulburări autoimune.40 Există, de asemenea, o propunere conform căreia inflamația, datorată autoimunității, afectează boala coronariană, una dintre cauzele majore de deces.[41] Și ce spuneți despre encefalomielita mialgică, ME, cunoscută și sub numele de sindromul oboselii cronice? Simptomele includ durere, probleme de concentrare, somn insuficient și probleme intestinale, care se pot agrava după activitatea fizică. Un sfert dintre bolnavii de ME ajung să fie țintuiți acasă. Toată lumea se simte obosită uneori, iar atunci când pacienții ajung în cabinet cu ME, unii medici neprietenoși, confruntați cu o coadă de pacienți care suferă de cancer, o etichetează destul de crud ca fiind boala *Me*, *Me*, *Me,* cu alte cuvinte o afecţiune psihosomatică poate legată de depresie pentru care nu pot face mare lucru. Infecția cu un virus este suspectată de unii, dar până în prezent nu a fost găsit niciunul, dar Covid de lungă durată, un răspuns antiviral care nu este oprit, este în curs de examinare. Prin compararea sistemului imunitar al cazurilor severe de ME cu cel al persoanelor sănătoase, au fost descoperite unele diferențe la nivelul celulelor T.42 Un studiu de amploare pe 20.000 de pacienți este în curs de desfășurare, în diferențelor genetice.[43]

O formă de encefalită cauzată de anticorpi la un neuroreceptor cerebral este un precedent pentru alte afecțiuni rare de natură autoimună. În cartea sa *Brain on Fire: Luna mea de nebunie*, reporterul newyorkez Susannah Cahalan a scris despre experiența sa cu o boală alarmantă care la început a apărut ca o durere de cap de tip gripal și apoi a evoluat spre simptome psihiatrice tulburătoare, inclusiv paranoia, psihoză și alte comportamente neregulate. O serie de medici nu reușeau să explice boala. Asta până Cahalan a desenat un ceas cu toate numerele pe partea dreaptă a feței, iar clinicianul Souhel Najjar și-a dat seama că simptomele emanau dintr-o inflamație care afecta doar o parte a creierului ei. Susannah a fost tratată cu succes cu medicamente imunosupresoare. Această formă de encefalită se datorează anticorpilor la receptorii unui neurotransmițător, receptorul NMDA, o descoperire descrisă pentru prima dată la mijlocul anilor 2000. Cahalan a fost doar a 217-a persoană din lume cunoscută ca având această afecțiune și ne întrebăm câte altele nu sunt diagnosticate.

Se presupune în mod obișnuit că o societate omogenă este mai pașnică, dar experții au constatat că, indiferent de amestecul etnic, probabilitatea unui război civil scade odată cu bogăția statului național[44]. Acest lucru nu se aplică autoimunității; oricine este vulnerabil, dar mai ales cei din națiunile bogate. Într-adevăr, bolile autoimune și alergiile (capitolul următor) pot fi un preț plătit pentru creșterea bogăției.

* http://www.beat-ms.org

* După cum s-a menționat în capitolul 3, termenul "lupus" provine de la erupția cutanată, ca și cum ar fi mușcat de lup, de pe fața pacienților grav afectați, deoarece complexele imune se formează și irită pielea de lângă nas.

* Această afirmație a fost atribuită lui Harry S. Truman și altora.

† Unele forme de autoimunitate sunt cauzate de un singur defect genetic major, dar acestea sunt rare.

* Folosesc termenul "genă" aici, ca și în alte locuri, uneori ca o prescurtare pentru alelă, o versiune a unei gene.

1

Există o veche glumă a geneticienilor a cărei ironie nu face decât să creeze confuzie: Dacă copilul seamănă cu tatăl, asta e genetică. Dacă seamănă cu lăptarul, e vorba de mediu!

Daune colaterale

Hipersensibilitate

Sistemul nostru imunitar poate exercita o putere distructivă uimitoare, care trebuie reglementată cu scrupulozitate pentru a preveni scăparea sa de sub control. Ocazional, reglementarea moleculară complexă se defectează și sistemul reacționează în mod neadecvat la substanțe străine, altfel inofensive. În unele cazuri, aceste reacții alergice pot duce la o violență imună amenințătoare pentru viață.

În 2016, Natasha Ednan-Laperouse, în vârstă de 15 ani, a cumpărat un sandviș cu anghinare, măsline și tapenade de la Prêt a Manger înainte de a se îmbarca în avionul său de pe aeroportul Heathrow. La scurt timp după decolare, ea a constatat că nu poate respira după ce a avut o reacție alergică intensă la semințele de susan din pâine. S-au făcut încercări de a opri reacția imunitară vicioasă prin injectarea de EpiPens, fără succes. EpiPen-urile furnizează o formă de adrenalină, un hormon care joacă un rol important în răspunsul "luptă sau fugi". Atunci când ne aflăm într-un pericol iminent, devenim palizi, deoarece adrenalina contractă vasele de sânge și stimulează inima să alimenteze mușchii cu oxigen. Aceasta reduce permeabilitatea vaselor de sânge și împiedică pierderea de lichide, crescând arterială. Adrenalina poate avea efecte dramatice; există cazuri de părinți plini de adrenalină care ridică o mașină când copilul lor este prins dedesubt. În cazul Natashei, efectele sale, deși puternice, au fost prea tardive pentru a preveni scăderea severă a arteriale, respirația șuierătoare, mâncărimea pielii și moartea acesteia. Părinții Natashei au inițiat o campanie de finanțare a cercetării, Fundația de Cercetare a Alergiei Natashei. 1

O reacție alergică gravă ca aceasta implică un răspuns imun puternic numit anafilaxie (din greacă, însemnând împotriva protecției). Dacă nu se administrează adrenalină sau un substitut al acesteia, tensiunea arterială scade dramatic, deoarece lichidul părăsește vasele, afectând funcțiile organelor interne. În același timp, respirația devine dificilă, deoarece

clapeta de cartilaj din gât, epiglota, se umflă. Substanțele denumite alergeni, introduse direct în sânge prin înțepături de viespe sau de albină, pot provoca un debut rapid al simptomelor și sunt responsabile de multe cazuri de șoc anafilactic. Dar alergenii ingerați din alimente sau medicamente precum penicilina pot provoca, de asemenea, anafilaxie, ca în cazul Natashei, dacă alergenii trec rapid din intestin în fluxul sanguin. Cum poate o cantitate infimă dintr-o substanță în mod normal inofensivă să provoace o reacție atât de explozivă la unele persoane, încât să pună viața în pericol? La urma , sistemul imunitar există pentru a ne proteja, deci de ce își întoarce puterea letală împotriva noastră?

Pentru a răspunde la această întrebare, am căutat indicii prin studierea unei game largi de afecțiuni în care răspunsurile imunitare sunt mai degrabă dăunătoare utile, cu alte cuvinte reacții exagerate, cunoscute sub denumirea colectivă de

hipersensibilități, o grămadă de afecțiuni, de la ușoare la severe, care includ astmul, febra fânului și alergiile alimentare.2

Spre deosebire de majoritatea răspunsurilor la antigeni, cum ar fi vaccinarea sau infecția, reacțiile de hipersensibilitate pot fi resimțite în câteva minute, nu depind de formarea de anticorpi; aceștia au fost deja preformați, datorită unei întâlniri anterioare cu alergenul. Principalul vinovat este un anumit tip de anticorp numit IgE, o imunoglobulină produsă la prima întâlnire cu alergenul, după care mastocitele* se acoperă cu acesta, pregătite pentru expunerile ulterioare. IgE iese de la suprafața acestor celule, fluturând ca tentaculele anemonelor de mare, gata să se lege de alergen. Această legătură determină detonarea mastocitelor, care eliberează cocteiluri de substanțe chimice puternice, inclusiv histamina, pentru a stimula inflamația. Rezultatul este un aflux de lichid și de celule din vasele de sânge în țesutul local pentru a ataca infecția suspectată, dar inexistentă în realitate. La majoritatea oamenilor, consecința este doar o iritație ușoară, dar la persoane rare pune viața în pericol. Prima expunere pregătește mastocitele prin acoperirea lor cu IgE care detectează antigenul specific, astfel încât acestea așteaptă un răspuns puternic în cazul a doua expuneri.

Mulți dintre noi suferă periodic de o reacție ușoară la o substanță inofensivă, cum ar fi febra fânului, de obicei la începutul verii. Aceste boli nu sunt noi - existau povești periodice despre febra fânului* în secolul al XIX-lea. Dacă ne întoarcem și mai mult în timp, există un caz documentat al unui faraon egiptean care a murit din cauza unei reacții adverse la o înțepătură de albină. În mod curios, deși rare la un moment dat, incidența reacțiilor alergice pare să fi crescut rapid în ultimele decenii, în special în țările bogate. Dacă ar fi să deschideți orice manual de pediatrie publicat înainte de anii 1960, astmul este abia menționat. O creștere acestei afecțiuni a început să fie observată în Birmingham între 1958 și 1968 și, de atunci, incidența astmului a crescut de la an la an, la fel ca alergiile alimentare începând cu anii 19903, ambele crescând simultan în mai multe țări bogate. În prezent, peste 50 de milioane de americani suferă de alergii, dintre care 32 de milioane au legătură cu alimentele*.

Alergia, viața modernă și microbii

Ceva din stilul nostru de viață modern pare să promoveze aceste afecțiuni cronice. Ce îi facem sistemului nostru imunitar în mod atât de diferit încât să ne provoace atâta suferință? Urmărirea cauzelor este dificilă. Atât de multe lucruri s-au schimbat în societățile dezvoltate în ultimele câteva decenii și, așa cum statisticienii sunt dornici să ne reamintească, corelația nu este același lucru cu cauzalitatea. Printre aspectele stilului de viață modern despre care se crede că contribuie se numără: utilizarea și abuzul de antibiotice; o dietă bogată în grăsimi și zaharuri; nașterea prin cezariană; hrănirea copiilor cu lapte praf; mediul construit; poluarea; vaccinarea și infecțiile din copilărie.

Ipoteza igienei: slaba noastră expunere la microbi a fost prezentată în capitolul anterior. Conform gândirii actuale, microbii din intestine, piele și tractul urogenital pe care îi dobândim la naștere sau după naștere - microbiota noastră - reprezintă un obiectiv special al cercetării în ceea ce privește modelarea răspunsurilor noastre imunitare.4 Desigur, experimentele pe șoareci au dezvăluit o legătură între organismele intestinale și susceptibilitatea la alergii alimentare. Inițial, astfel de experimente păreau simpliste, chiar naive, dar constatările sunt greu de ignorat. De exemplu, șoarecilor menținuți fără bacterii li s-au administrat

fecale de la gemeni sugari cu sau fără alergie la laptele de vacă. Șoarecii care au primit fecale de la sugari sănătoși, dar nu de la cei alergici, au fost protejați împotriva reacțiilor ulterioare la laptele de vacă. Analiza gamei de bacterii din intestinele diferitelor animale a identificat o denaturare a tipurilor de microbi din excrementele sugarilor sănătoși, comparativ cu cele ale gemenilor afectați.[5]

Dovezile nu se găsesc doar la șoarecii experimentali[6]. De exemplu, copiii născuți prin cezariană dobândesc adesea un set diferit de microbi intestinali față de cei copiilor născuți pe cale vaginală. În mod similar, cei hrăniți cu lapte praf primesc organisme diferite față de cei hrăniți cu lapte matern, iar bacteriile intestinale par să influențeze susceptibilitatea la alergii prin reglarea răspunsurilor inițiale la antigenii alimentari. Modul în care acest lucru se întâmplă face obiectul cercetărilor actuale, dar o modalitate ar putea fi stimularea celulelor T reglatoare de către produsele microbiene atunci când suntem expuși pentru prima dată la antigene[7]. Rezultă că am putea interveni pentru a preveni, sau cel puțin trata, bolile prin identificarea componentelor active pe care le produc bacteriile sau grupurile de bacterii cheie[8].

Putem urmări anumiți factori importanți din laptele matern care influențează microbiota din intestinul sugarului, inclusiv anticorpii, zaharurile complexe și acizii grași. Laptele matern nu este un simplu combustibil, ci și un de instrucțiuni[(9).] Unele dintre zaharuri sunt prezente special pentru a hrăni unii dintre principalii actori din microbiota intestinală, denumiți bifidobacterii. În timpul celui de-al treilea trimestru, celulele B care produc anticorpi IgA se deplasează la sânul mamei pentru a furniza IgA sugarului care se hrănește, oferindu-i copilului beneficiul experienței sale anterioare cu microbii. Am fost naivi, poate chiar aroganți, să credem că putem înlocui laptele matern cu cutii de praf alb. Primele șase luni reprezintă perioada critică pentru formarea sistemului imunitar al bebelușului. Tindem să ne gândim la sugari ca la niște "adulți mici", însă sistemul lor de apărare este diferit; este maleabil și se modelează prin expunerea lor la microbi, anticorpi și antigeni9.

Ca și autoimunitatea, incidența alergiilor a crescut odată cu îmbunătățirea standardelor de igienă la mijlocul secolului al XX-lea. Thomas Platts-Mills,

un expert în alergii de la Universitatea din Virginia, a scris: "este greu de crezut acum că, încă din ultima parte a secolului al XIX-lea, apa potabilă și canalizarea erau sinonime, iar teoria germenilor bolii nu era universal acceptată, nici măcar în rândul medicilor"[10]. Președintele american Garfield a murit în 1881 când medici ignoranți au tratat o rană de glonț care nu a fost fatală cu instrumente necurate și mâini nespălate. prezent, suntem extrem de sensibili la curățenie și igienă personală, în măsura în care viața modernă ne expune la mult mai puține specii de microbi, sau cel puțin la specii diferite, în special în copilărie.

După cum s-a menționat anterior, ipoteza igienei a fost propusă pentru prima dată pentru a explica constatările conform cărora copiii erau mai puțin susceptibili de a suferi de febra fânului cu cât erau mai mulți frați mai în vârstă în familie.",[12]Ipoteza este susținută de studii ulterioare care arată, de exemplu, o incidență mult mai scăzută a astmului în grupuri precum Amish și Hutterites, care sunt expuși și condiționați de organismele asociate cu stilul lor tradițional de viață agricolă.*,[13] La fel ca și agricultura, consumul de lapte nepasteurizat este protector.[14] Legătura izbitoare dintre declinul infecțiilor microbiene și parazitare și creșterea numărului de boli cronice ale vieții moderne sugerează că expunerea la antigeni prin infecții ușoare în copilărie ne poate proteja de fapt de alergii.[11] În mod surprinzător, există puține cazuri de astm în regiunile din Africa unde copiii continuă să bea apă necurată și să trăiască în apropierea animalelor.

Ar trebui să fim atenți să nu respingem înțelegerea cu greu câștigată de public a igienei ca o modalitate importantă de prevenire a bolilor. Cu alte cuvinte, trebuie să promovăm protecția împotriva expunerii la agenți patogeni periculoși, dar, în același timp, să permitem răspândirea microbilor esențiali, inofensivi, în cadrul familiei, vizând o igienă direcționată, în special în primii ani de viață. 11 Rețineți, totuși, că unii cercetători propun ca orice asociere între curățenia din casă și alergie să se datoreze expunerii plămânilor la produse de curățare ![15]

Odată cu noua noastră înțelegere a microbiomului, ipoteza igienei este considerată acum prea simplistă. Ea a făcut loc altor idei, cum ar fi ipoteza vechilor prieteni, care susține că organismele care erau prezente atunci când sistemul nostru imunitar evolua, în epoca vânătorilor-culegători, au fost mai

importante pentru condiționarea imunității noastre decât microbii la care suntem expuși în general în prezent[16]. Este posibil ca oamenilor moderni să le lipsească organismele antice care au dat tonul imunității noastre. Dacă ipoteza vechilor prieteni este corectă, atunci am putea inversa creșterea hipersensibilității prin modificarea stilului de viață pentru a ne îmbunătăți microbiomul. Mai ușor de spus decât de făcut. În loc de o dietă variată, care să includă nuci și fructe de pădure, ne-am obișnuit cu alimente procesate, omogene, care conduc la o gamă restrânsă de microbi intestinali. Este posibil să fim la fel de reticenți în a renunța la alte aspecte ale vieții moderne, inclusiv dependența de antibiotice, comoditatea nașterii prin cezariană, hrănirea cu lapte praf, jocurile pe calculator mai degrabă decât sporturile de grup și viața noastră urbană și industrială mai degrabă decât cea rurală. Toți sau unii dintre acești factori ne pot influența direct sau indirect imunitatea.

Alte aspecte ale stilului nostru de viață modern și bogat sunt, de asemenea, corelate cu alergia, inclusiv schimbările dramatice în practicile agricole, cum ar fi introducerea secarei italiene în Anglia și a ambroziei în SUA. De asemenea, schimbările climatice cauzate de încălzirea globală par să fi prelungit sezonul polenului[17]. Apoi, există tendința noastră de a locui în case calde, fără curenți de aer, cu covoare montate și mobilier moale. Există suspiciunea că vaccinarea din copilărie, pe lângă faptul că ne protejează de infecții, poate favoriza hipersensibilitatea. Platts-Mills citează chiar și introducerea programelor TV destinate copiilor în anii 1950 ca fiind un factor. Înainte de această dată, copiii obișnuiau să alerge afară după școală, în timp ce acum se retrag în casă și se uită la un ecran. Aceștia și mulți alți factori sunt sugerați, dar dovezile sunt greu de .

Ar trebui, probabil, să ținem cont de faptul că epidemia percepută de alergii ușoare, în special la alimente, se poate datora, cel puțin în parte, creșterii gradului de conștientizare și disponibilității testelor de diagnostic. În aceste teste, cantități minuscule de diferiți antigeni sunt administrate printr-o simplă puncție cutanată. Acestea produc o umflătură roșie la sensibile, asemănătoare unei mușcături de insectă, deoarece mastocitele locale sunt stimulate să elibereze substanțe chimice inflamatorii histamina. Aceste teste descoperă persoanele care posedă IgE la alergenul respectiv; cu toate acestea, nu toate aceste persoane vor prezenta reacții clinice. Din acest

motiv, se propune ca testele cutanate să fie efectuate numai persoanelor care au un istoric clinic relevant de reacție la un alergen, iar medicii să descurajeze "expedițiile de pescuit" cu teste alergice multiple. Aspectele pozitive ale etichetării exacte a alimentelor, care ar fi putut preveni moartea Natashei, sunt depășite de etichetele "poate conține urme de" de pe ambalaje*, care duc la evitarea inutilă a alimentelor.

O evoluție recentă este capacitatea de a testa sângele pentru IgE la componentele alergenilor. Acest lucru arată că numai anumite componente ale unui alergen sunt asociate cu o boală semnificativă. De exemplu, aproximativ 97% dintre pacienții cu alergie la arahide prezintă IgE la cel puțin unul dintre alergeni, denumiți Ara h 1, 2 și 3. Ara h 2 este unul dintre cei mai puternici alergeni ai arahidei, iar persoanele care sunt sensibilizate la acesta un risc crescut de simptome severe și anafilaxie. În schimb, IgE la alte componente sunt puțin utile în diagnosticarea unei alergii reale.

Mecanismul de alergie

S-ar putea crede că, prin compilarea unei liste de alergeni comuni, am obține indicii cu privire la motivul pentru care aceștia sunt atât de puternici în a păcăli sistemul imunitar. Așadar, iată o listă a unor alergeni, să vedem ce puteți înțelege din ea. Polen de mesteacăn și ambrozie; alimente, inclusiv nuci, ouă și fructe de mare; medicamente precum penicilina și aspirina; produse din insecte, inclusiv venin de albine și excremente de ; produse de origine animală precum părul de pisică și scuamele (un amestec de piele și salivă - frumos!). Nu sunteți mai înțelepți? Ei bine, acestea au câteva lucruri în comun. Pentru început, acestea sunt în general proteine mici, adesea proteaze (proteine care mestecă alte proteine) și sunt foarte solubile, astfel încât se pot răspândi în mucusul care căptușește căile respiratorii și intestinul. De asemenea, acestea tind să fie foarte stabile și pot supraviețui sub formă de particule deshidratate. Imunologii au identificat unele căi moleculare potențiale pe care le afectează alergenii, dar este greu să se găsească un comun. Este probabil semnificativ faptul că, de obicei, întâlnim alergeni în doze mici, care favorizează într-un fel anumite răspunsuri, inducând producerea de IgE.

Genele dumneavoastră vă predispun la alergii? Faptul de a avea doi părinți predispuși dublează riscul de a avea un copil afectat, dar, ca și în cazul autoimunității, genetica este doar o parte din poveste. În funcție de populație, până la 40 la sută dintre indivizi sunt predispuși la un anumit tip de hipersensibilitate. Se spune că aceștia sunt *atopici* și au niveluri ridicate de IgE în sânge.

Dacă IgE este o veste atât de proastă, de ce îl avem? Un rol major al acestui anticorp este de a controla paraziții, cum ar fi viermii helminți, comuni în țările tropicale. Activarea mastocitelor provoacă strănut, mâncărime și vărsături - contracții musculare violente necesare pentru a expulza viermii din tractul gastrointestinal. În unele situații, astfel de reacții sunt benefice. În țările bogate, am eliminat practic infecțiile cu paraziți, dar menținem răspunsurile IgE. Deoarece nu suntem expuși la paraziți începutul vieții, poate că nu suntem condiționați corespunzător. Dacă este corectă, această idee sugerează că, atunci când unii dintre noi suferă un răspuns violent la o substanță inofensivă, sistemul nostru imunitar îl confundă cu o infecție parazitară în toată regula.

Ați evitat vreodată, timp de zile sau săptămâni, ceva care bănuiți că v-a îmbolnăvit? O serie interesantă de experimente arată cum sistemul nostru imunitar poate acționa pentru a ne feri de substanțele la care suntem alergici. Șoarecii au fost injectați cu ovalbumina, un alergen alimentar, împreună cu un adjuvant. Aceiași șoareci au evitat apoi să bea apă dacă aceasta conținea alergenul, preferând apa plată, în timp ce șoarecii care nu au fost injectați cu alergenul au fost fericiți să bea apă cu alergen. Acest comportament de evitare depinde de mastocite și IgE, deși mecanismul precis, modul în care creierul este recrutat pentru a declanșa greața și aversiunea, nu este cunoscut.18 În ultimul capitol al acestei cărți vom discuta alte aspecte ale legăturii dintre creierul nostru și imunitate.

Astmul

Astmul este un alt exemplu bine cunoscut de inflamație datorată unui răspuns imun inadecvat. Cuvântul astm este onomatopeic - este sunetul afecțiunii. Modul în care apare această hipersensibilitate are similitudini cu alergiile la care tocmai am făcut referire (deși nu tot astmul este legat de

alergie), dar în acest caz provoacă inflamația cronică a căilor respiratorii, precum și simptome imediate. Se crede că apare după cum urmează. O persoană devine sensibilizată la antigenul inhalat, cum ar fi particulele de polen, la prima expunere în căile respiratorii superioare, unde sunt produse substanțe chimice numite alarmine care conving celulele sistemului imunitar înnăscut să reacționeze. Antigenele sunt preluate de celulele prezentatoare de antigen, cum ar fi celulele dendritice și macrofagele, iar acestea determină celulele T naive să devină un anumit tip de celule T, care produc mesageri chimici cum ar fi interleukina-4. La rândul lor, aceste celule T ajută celulele B să producă IgE specifice polenului, deoarece interleukina-4 se leagă de receptorii de pe suprafața celulelor B. Ca și în cazul reacțiilor alergice, IgE produsă acoperă apoi suprafața mastocitelor și le înarmează pentru întâlniri viitoare. Nu se resimt efecte negative până la o a doua expunere la antigenul inhalat, care se leagă de IgE de pe mastocite, declanșând eliberarea de granule din interiorul celulelor, care scuipă substanțe chimice inflamatorii.

Pentru a testa dacă o persoană răspunde la un alergen al astmului, aceasta nu poate fi expusă la o cantitate mică, ca la testul cutanat pentru alergeni. Aceștia trebuie să inhaleze antigenul, dar numai într-un cadru de cercetare controlat, deoarece această procedură poate fi periculoasă. De obicei, se observă un răspuns în câteva minute datorită degranulării mastocitelor înarmate cu IgE specifice alergenilor din tractul respirator. Substanțele chimice eliberate, inclusiv histamina, contractă mușchii din pereții căilor respiratorii pentru a determina expulzarea materialului ofensator prin tuse. Faza acută de disconfort și tuse durează aproximativ o oră. Există apoi un răspuns ulterior, în jur de șase ore, datorat eliberării mai lente a altor molecule inflamatorii puternice, numite leucotriene și prostaglandine. Această ultimă etapă este cea mai dăunătoare și, dacă persistă, afecțiunea poate deveni cronică, deoarece căile respiratorii devin ocluzate de mucus. Ca și în cazul alergiilor, cauza astmului și motivul pentru care doar unele persoane suferă de astm sunt puțin cunoscute. Factori precum acarienii, virușii, fumul de țigară și poluarea nu sunt neapărat implicați în predispunerea unei persoane la afecțiune, dar pot provoca o criză sau o pot agrava. La nivel mondial, astmul este cel mai răspândit în Regatul Unit, unde este o cauză majoră a deceselor în copilărie și, în general, pare să fie mai frecvent în anglofone. În ceea ce privește alergiile menționate mai sus,

nașterea prin cezariană ne denaturează microbiota, iar unii copii născuți astfel tind să dezvolte astm pe măsură ce cresc.20

O căutare de indicii privind cauza astmului a condus la o insulă îndepărtată din Atlantic, cunoscută mai ales colecționarilor de timbre. Tristan da Cunha este un teritoriu izolat de mai puțin de 100 de kilometri pătrați. Nu există nicio pistă de aterizare și singurul acces este o călătorie de șase zile cu barca din Africa de Sud. În octombrie 1961, erupția unui vulcan a dus la evacuarea tuturor celor 264 de locuitori în Marea Britanie, iar majoritatea familiilor s-au întors pe insulă abia în 1963. Un expert în astm, Dr. Noe Zamel, care i-a studiat pe locuitorii din Tristan da Cunha pentru doctoratul său, a constatat că peste jumătate dintre aceștia sufereau de astm și că 20% dintre copii purtau un inhalator[21]. Presupunerea inițială a fost că materialele provenite din erupțiile vulcanice au cauzat problema, dar Zamel a constatat că vântul puternic pe insulă făcea ca aerul să fie la fel de pur ca oriunde în lume. Insularii au doar șapte nume de familie, astfel că există relații genetice puternice. O altă populație insulară, cea din Barbados, suferă de asemenea de un nivel ridicat de astm, precum și de alte alergii. Această insulă a trecut printr-o perioadă de rapide, astfel încât stilul de viață modern poate contribui într-un fel. Expunerea la poluarea mediului poate declanșa o criză de astm și se presupune în mod obișnuit că expunerea zilnică înrăutățește incidența astmului, dar acest lucru este slab susținut de dovezi. În mod surprinzător, acolo unde au fost efectuate studii controlate, astmul alergic pare să fie mai puțin răspândit în unele orașe. Acesta este cazul orașului Leipzig, din fosta Germanie de Est, de exemplu, care avea o poluare severă a aerului (din cauza cărbunelui și a industriei grele), dar mai puține cazuri de astm decât în orașul München, care avea o poluare similară, dar diferită (mașinile produc particule diesel).22

Un experiment interesant pe șoareci a descoperit o legătură potențială între sistemul imunitar și cel nervos în astm[23]. Cercetătorii au folosit ingineria genetică pentru a inactiva un grup specific de neuroni la unii șoareci, dar nu și la alții. Apoi au expus toți șoarecii la alergeni inhalați și i-au testat ulterior pentru reacții asemănătoare astmului. Spre deosebire de omologii lor normali, șoarecii modificați nu au prezentat simptome asemănătoare astmului. Acest lucru a condus la ideea că alergia determină sistemul imunitar să trimită semnale de sensibilizare a acestor neuroni care, atunci

când sunt stimulați, induc simptomele. Acest lucru ar putea explica într-o oarecare măsură modul în care un tip de astm este declanșat la unele persoane de stres, exerciții fizice sau pur și simplu de expunerea la frig, cu condiția ca experimentele pe șoareci să fie considerate un model foarte slab al astmului la noi.

Vivaldi suferea de o formă de astm, provocată de constricția laringelui încă de la naștere, care s-a transformat apoi într-o tulburare astmatică severă, nervoasă. Se speculează că ar fi fost ceea ce clinicienii numesc acum disfuncție a corzilor vocale. Unii dintre colegii săi au crezut că a simulat boala pentru a evita să își îndeplinească îndatoririle de preot, deoarece nu putea suporta tămâia arzândă, precum și pentru a dobândi o coterie de admiratoare simpatice, deoarece nu putea merge decât pe distanțe scurte tară însoțitor. Boala sa a devenit o parte din ceea ce era el, un compozitor neconvențional, vanitos și strălucit, inspirându-l la lucruri mărețe, ca și cum mintea sa ar fi învins limitările corpului său. În Cele *patru anotimpuri* ale lui Vivaldi, se crede că unele dintre acordurile înecate ale Toamnei reflectă starea lui Vivaldi.

Studiile de cartografiere genetică au identificat unele versiuni ale genelor imunității care sunt mai răspândite la astmatici decât la persoanele sănătoase, precum și multe altele care au legătură cu funcția pulmonară. O gamă largă de variante genetice predispun la astm și se pare că nu doar imunitatea este de vină, însă, după zeci de ani de cercetare, cauzele care stau la baza acestora rămân profund nedumerite.

Persoanele care suferă de o altă alergie frecventă, febra fânului, au nasul care curge, mâncărimi ale ochilor, congestie și strănut, iar în cazul unora afecțiunea este atât de gravă încât afectează capacitatea de a dormi și de a munci. Din nou, țările bogate au cei mai mulți bolnavi - până la 40 %. În multe cazuri, este puțin probabil ca alergenul vinovat să fie fânul, ci polenul multor plante diferite, care se află la nivelurile cele mai ridicate de recoltare a fânului, inclusiv graminee precum secara și piciorul cocoșului. Polenul copacilor, cum ar fi mesteacănul, provoacă simptome primăvara, iar buruienile la sfârșitul verii. Sensibilitatea la acarienii de praf de casă poate , de asemenea, simptome nazale, în principal congestie, și poate exacerba astmul. O altă alergie frecventă, eczema, face parte din categoria largă a

dermatitelor, ale căror cauze și simptome variază foarte mult. Majoritatea reacțiilor alergice sunt ușoare, dar cauzează totuși multă suferință, deși medicamente precum antihistaminicele și steroizii ajută la suprimarea simptomelor.

Desensibilizarea

În ceea ce privește prevenirea alergiilor, este de la sine înțeles că atunci când antigenul provocator a fost identificat, acesta trebuie evitat. Dar Natasha și-a ingerat alergenul fără să știe. Alergia la arahide a luat amploare în urmă cu aproximativ treizeci de ani și a condus la evitarea asiduă de către pacienții afectați, ceea ce l-a determinat pe George du Toit, profesor alergii pediatrice la Londra, să sublinieze că oamenii tem de alimente nutritive și sățioase, cum ar fi nucile și ouăle.24 Este păcat, deoarece în prezent se consideră că, dacă un copil evită complet consumul de arahide atunci când este mic, poate fi mai predispus la sensibilizare prin doze infime mai târziu. Acest lucru este contraintuitiv, iar sfatul de a evita să se dea copiilor orice conține arahide și lapte de vacă în primii doi ani de viață ar fi putut contribui la creșterea vertiginoasă a incidenței acestei alergii la copii în ultimele decenii. În prezent, părinții sunt sfătuiți să includă arahide și lapte în alimentația mici (bineînțeles, nu arahide întregi, deoarece acestea pot provoca sufocare), iar alimentele care conțin unt de arahide pot ajuta la desensibilizarea la expunerea ulterioară. Orientările oferite părinților sunt rezultatul unor studii precum LEAP (Learning Early About Peanut Allergy)[25]. 600 de copii cu o formă alergie sub vârsta de unsprezece luni au fost îndemnați să mănânce alimente care conțineau arahide măcinate, iar alții să le evite. Când au împlinit cinci , au fost supuși unei "provocări alimentare orale" cu alune. S-a constatat că un consum regulat de alimente care conțin arahide în copilărie reduce riscul de a dezvolta alergie la arahide cu 81 %. Veștile se răspândesc lent și mulți părinți sunt încă reticenți în a-și expune copiii la arahide. Odată ce un pacient este alergic, se poate recurge la o terapie care presupune administrarea de cantități infime de arahide și creșterea treptată a dozei.26 Cunoscută sub numele de toleranță orală, această procedură este remarcabil de eficientă, cel puțin în condiții atent controlate, dar nu este ceva de încercat acasă.[27]

Cercetările actuale sugerează că copiii mici pot fi sensibilizați la alergeni prin expunerea prin piele, dar tolerați de aceștia în intestin: ipoteza expunerii duble la alergeni[28]Ideea este că, dacă alunele din alimente sunt evitate complet, sugarul poate deveni sensibilizat atunci când este expus la cantități mici de praf de alune prin crăpăturile din piele, favorizate probabil de mediul nostru interior cald și uscat și de detergenții moderni. Kari Nadeau, imunolog la Universitatea Stanford, propune următoarea mantră: "Prin piele încep alergiile; prin dietă alergiile rămân liniștite." [29]Celălalt sfat al său, pe care îl numește cei cinci D: (1) creșteți nivelul de vitamina *D*; (2) păstrați un *câine* cât timp copiii sunt mici; (3) aveți *murdărie* bună în jur; (4) evitați pielea *uscată* și detergenții puternici; (5) diversificați devreme *dieta*. În concordanță cu acestea, unele cercetări sugerează că sensibilizarea la alergenii de arahide la copiii mici poate apărea prin aplicarea pe pielea inflamată cremelor emoliente pentru piele care conțin ulei de arahide ![30]

O companie din Delaware numită Lifestyle Pets făcea reclamă pisicilor hipoalergenice (ALLERCA) pentru persoanele alergice: "La prețul de 3.500 de dolari, costul unei pisici ALLERCA este similar sau mai mic decât al unora dintre rasele de pisici exotice disponibile în prezent. Pentru a fi unul dintre primii care dețin o pisică hipoalergenică ALLERCA, vă îndemnăm să vă rezervați pisoiul astăzi prin intermediul serviciului nostru de rezervare online". Datele furnizate de Lifestyle Pets ar fi arătat că gena care codifică Feld1, o proteină secretată care este responsabilă de majoritatea reacțiilor alergice la pisici, a fost ștearsă la Allercas. Un titlu neobișnuit de tabloid din revista *TIME* titra: Meow, No Achoo" și a citat Allerca drept una dintre cele mai bune invenții ale anului 2006. Pentru a face puțină publicitate gratuită, au oferit o garanție de un an pentru returnarea banilor.31 Din păcate, pisica hipoalergenică este un mit. Simon Brodie, fondatorul Lifestyle Pets, nu a publicat niciodată detalii despre pisici. Unii clienți nu au primit niciodată o pisică și a existat o avalanșă de bloguri pe calea aerului de la clienți nemulțumiți. Un raport realizat de ABC News în iulie 2013 a confirmat că pisicile vândute de Lifestyle Pets (Allerca) nu erau mai puțin alergice decât orice altă pisică. Simon Brodie a fost păcălit la Londra de un reporter ABC care a plătit 7 000 de dolari pentru un pisoi presupus hipoalergenic pe care Brodie îl obținuse de la un crescător obișnuit de pisici pentru 200 de dolari.[32] Se pare că există și o altă cale: unele diete hipoalergenice pentru pisici promit să împiedice pisica să producă atât de mult antigen Feld1!

Alte tipuri de hipersensibilitate

Reacțiile adverse cauzate de IgE sunt foarte răspândite și sunt cunoscute sub denumirea de hipersensibilitate de tip 1, dar nu este singurul spectacol din oraș; există și alte moduri în care apar reacții imune inadecvate, cu alte clase de anticorpi, cum ar fi IgM și IgG (hipersensibilitate de tip II), precum și cu celulele T. Reacțiile de tip II sunt de obicei cauzate de molecule chimice care se leagă de exteriorul celulelor, formând structuri care sunt recunoscute ca străine și atacate de sistemul imunitar. În acest caz, legarea IgM sau IgG, și nu IgE, duce la atacul de către complement sau de către macrofage, provocând inflamație. Sensibilitatea la penicilină este un exemplu de reacție de tip II. La unele persoane, acest antibiotic prescris în mod obișnuit duce la o serie de simptome, de la o erupție cutanată la respirație șuierătoare și nas care curge. Cazurile rare pot fi mai grave și pot duce chiar la anafilaxie, convulsii și pierderea cunoștinței. Aceste persoane poartă brățări de alertă pentru a asigura un tratament urgent în caz de urgență.

Un al treilea tip de hipersensibilitate, tipul III, este cauzat de anticorpi și antigene care formează complexe mari care circulă în sânge. Aceste complexe formează depozite în pereții capilarelor și în alveolele plămânilor, activând complementul și provocând inflamații. Acestea pot duce la alte simptome, inclusiv dureri articulare și probleme renale. Hipersensibilitatea de tip III pare să apară după o infecție persistentă sau inhalarea unor cantități mari de antigen, ca în cazul unei afecțiuni numite plămânul fermierului și, poate mai puțin autoexplicativ, boala .*

Un alt exemplu de reacție de tip III era mai frecvent în perioada în care persoanele cu pneumonie erau tratate cu doze mari de ser de la un cal injectat anterior cu organismul care provoacă pneumonia. Anticorpii produși împotriva serului de cal au dus la formarea de complexe anticorp-antigen, provocând febră și artrită, care s-au scurs doar atunci când complexele au fost eliminate, un proces care putea dura până la două săptămâni. Injectarea serului străin care conține anticorpi adecvați este încă utilizată pentru tratarea mușcăturilor de șarpe, mai degrabă decât metoda macho obișnuită din western-uri, în care eroul mușcă rana și se presupune că suge otrava. În zilele noastre, așa-numita *imunitate pasivă*, injectarea de

anticorpi preformați la țintă, fie pentru cancer sau Covid-19, utilizează anticorpi "umanizați", modificați pentru a se potrivi structurii noastre generale de anticorpi, astfel încât să nu declanșeze un răspuns.

Hipersensibilitatea de tip IV este cunoscută și sub denumirea de tip întârziat, deoarece reacția este mult mai lentă în comparație cu reacțiile mediate de anticorpi. Ea este mediată de celule T specifice care au nevoie de 48-72 de ore pentru a se dezvolta și a elibera citokine, care la rândul lor recrutează macrofage. Alergia la nichel este un exemplu de hipersensibilitate de tip IV; ea apare atunci când pielea intră în contact cu monede sau bijuterii care conțin nichel. Cantități mici de metal pătrund în piele și se leagă de proteine, creând antigene noi. Moda actuală a piercingurilor corporale a dus la o creștere uriașă a eczemelor cauzate de alergia la nichel. Reacția la iedera otrăvitoare este un alt tip IV de hipersensibilitate. O substanță produsă de plantă, numită pentadecacatechol, formează complexe cu proteine care sunt recunoscute de celulele T. Nu există o reacție inițială atunci când frunzele sunt atinse, dar răspunsul alarmant - un tip de dermatită de contact - apare 1-3 zile mai târziu. Mantra este "Frunze din trei, să fie", cu referire la frunzele trilobate ale plantei.

În sfârșit, un nou tip de hipersensibilitate este cauzat de o reacție specială la anumite medicamente, dintre care au fost identificate peste treizeci. Acest tip de hipersensibilitate a fost descoperit atunci când unii pacienți au avut o reacție cutanată violentă la abacavir, un medicament împotriva SIDA. Cu toate acestea, doar anumiți pacienți au reacționat: cei cu un tip MHC special, HLA-B57. Fragmentele de medicament formează un complex specific în canelura peptidică a moleculei HLA-B57, care este apoi recunoscut de celulele T prin intermediul unui anumit receptor al celulelor T.

În capitolul anterior am abordat daunele colaterale cauzate de infecții. Ar putea infecțiile criptice să stea la baza creșterii de cazuri alergie? Într-adevăr, dovezi recente indică implicarea unor ciuperci altfel inofensive în declanșarea astmului, iar infecțiile cu viruși sunt suspectate. Unii virusologi, în apărarea specialității lor, se plimbă pe la conferințe purtând tricouri cu sloganul imprimat: "E VIRUSUL STUPID!" Atitudinea lor este

poate de înțeles, dar, chiar dacă se datorează unui virus, nu înțelegem cum și de ce apare răspunsul alergic.

Un tip mai nebulos de daune colaterale poate fi promovat de factori care sunt dificil de identificat, cum ar fi stresul, uzura legată de vârstă și efectele alcoolului și ale altor substanțe consumate abuziv (capitolul 20). Acești factori pot contribui la o mare varietate de afecțiuni care nu sunt în general asociate cu sistemul imunitar, cum ar fi diabetul de tip 2, obezitatea și bolile pulmonare și cardiovasculare. În aceste afecțiuni, inflamația cronică este responsabilă de recrutarea celulelor T și B, deși aceste celule nu sunt singurele responsabile. Țesuturile deteriorate și celulele moarte eliberează antigene care ar putea provoca autoreactivitate patogenă și, din nou, sistemul imunitar, în loc să protejeze, agravează daunele[33].

* Denumirea provine din germană mast, care înseamnă "îngrășare", deoarece se credea în mod eronat că acestea hrănesc țesutul înconjurător. Celulele mastocite locuiesc în țesuturi la interfața cu mediul extern și sunt esențiale în inflamație.

* O denumire greșită, deoarece febra fânului nu duce la o creștere a temperaturii și probabil că nu se datorează fânului. Denumită oficial rinită alergică sezonieră, aceasta se datorează de obicei plantelor polenizate de vânt, cum ar fi copacii și ierburile, deoarece particulele lor mici sunt dispersate în aer. În schimb, florile polenizate de insecte produc, în general, particule mai mari.

† AllergyAsthmaNetwork.org

* Există o diferență marcată în ceea ce privește prevalența astmului și a alergiilor între aceste două grupuri, despre care se crede că se datorează faptului că Amish dețin căruțe trase de cai, iar Hutterites folosesc utilaje, deoarece sunt asemănători din punct de vedere genetic.

* În mod ciudat, unele pachete de alune poartă avertismentul: acest produs poate conține urme de alune.

* Pentru cei neinițiați, oamenii cresc porumbei domestici, un derivat inițial al porumbelului de stâncă, de peste 10.000 de ani. Unii sunt crescuți pentru

spectacol, iar alții pentru a transmite mesaje în timp de război, ceea ce se mai numește și poșta columbofilă. Porumbeii de curse eliberați la sute de kilometri depărtare se pot întoarce în cuibul lor de origine cu viteze de până la 160 km pe oră. Din nefericire, unii columbofili trebuie să renunțe la hobby-ul lor după ce devin hipersensibili la antigenele proteice inhalate.

Ocupație

Transplant

Transplantul de organe sau țesuturi de la o persoană la alta este interpretat de sistemul imunitar ca o amenințare. Răspunsul imunitar trebuie să fie suficient de scăzut pentru a preveni respingerea transplantului, dar pentru a-i permite acestuia să lupte împotriva infecțiilor.

De ce nu putem transfera un organ, cum ar fi un rinichi, de la un donator aleatoriu sau de la o victimă a unui accident, pentru a ajuta un pacient al cărui organ propriu este defect? De ce sistemul nostru de apărare spune "Nu!"? Majoritatea ființelor vii se feresc, în mod implicit, de orice incursiune a corpurilor străine, a trișorilor, a liber-profesioniștilor sau a pasagerilor care consumă o resursă fără să plătească. Unele nevertebrate marine, de exemplu, se răspândesc pe fundul oceanului și, întâlnesc celule cu genele lor, le primesc și fuzionează pentru a forma o unitate armonioasă. Cu toate acestea, în cazul unui intrus incompatibil din punct de vedere genetic, situația este diferită, acesta fiind rapid otrăvit sau consumat. Nepotismul este comun în natură: plantele, ciupercile, bureții, amoebele și bacteriile preferă compania propriilor rude. Sistemul nostru imunitar are sarcina de a respinge orice țesut străin, chiar și pe cel provenit de la un alt membru al familiei, cu excepția cazului în care aceștia sunt complet compatibili genetic, ca în cazul gemenilor identici.

Transfuzie de sânge

Visul de a utiliza celulele altor persoane pentru a repara sau înlocui țesuturile deteriorate sau pierdute a fost impulsionat de succesul compatibilizării pentru transfuzia de sânge la începutul secolului al XX-lea. Cu toate acestea, în cea mai mare parte a istoriei medicale, fascinația pentru acest lichid roșu prețios a fost mai degrabă legată de sângerare de transfuzie, o practică care, în zilele noastre, ar putea fi considerată drept automutilare. Cu toate acestea, în 1666, Richard Lower de la Royal Society

efectuat cu succes prima transfuzie de sânge, între doi câini, și a raportat "Câinele va sări de pe masă, se va scutura și va , ca și cum nimic nu l-ar fi afectat" 1 .

Prima transfuzie la un pacient uman a fost atribuită medicului lui Ludovic al XIV-lea, Jean-Baptiste Denis. Pacientul a murit, iar transfuzia de sânge a fost interzisă, deși în alte părți ale Europei au existat povești despre voluntari care au fost transfuzați cu lapte, vin, bere și mercur, precum și cu sânge de la alte creaturi. În același an, Lower a încercat să introducă sânge de la o oaie vie în brațul unui savant excentric pe nume Arthur Coga, care suferea de demență. La acea vreme se credea că facultățile mintale erau purtate de sânge. Din fericire, și în mod surprinzător, nu s-a întâmplat mare lucru, dar alte încercări de transfuzie de sânge trebuie să fi eșuat. Acest lucru se datorează faptului că, fără o potrivire atentă, sângele donatorului este respins de sistemul imunitar.

Nu am scăpat de ignoranța pre-transfuzională până când Karl Landsteiner, care lucra la Viena, nu a elaborat reguli privind sângele donatorului care ar fi tolerat de un anumit primitor. El a dezvoltat o modalitate de identificare și clasificare a principalelor grupe sanguine pe baza capacității sângelui de la două persoane de a se aglutina atunci când este . Cele mai importante grupe de sânge A, B și O se disting prin antigenele lor, care sunt, în general, lanțuri de molecule de zahăr legate de proteine sau lipide, de pe suprafața roșii. La o persoană cu grupa sanguină OO*, antigenul cuprinde doar structura de bază. La o persoană cu grupa sanguină AA, structura nucleului este modificată prin adăugarea unui zahăr numit N-acetilgalactosamină, iar la grupa sanguină BB este modificată prin adăugarea unui zahăr galactoză. O persoană care are grupa sanguină AB are ambele modificări. Noi tolerăm orice modificare ABO pe o avem, dar producem anticorpi pentru cele pe care nu le avem. Astfel, sângele de la persoanele OO (fără zahăr adăugat) poate fi oricui - sunt donatori universali. Invers, persoanele cu grupa AB sunt receptori universali. O persoană cu grupa de sânge AA poate dona celor cu AA sau AB, dar nu și celor cu BB, iar o persoană cu BB poate dona unui primitor cu BB sau AB, dar nu unui AA. Poate că vă întrebați de ce oamenii au anticorpi împotriva antigenelor ABO în primul rând? Se crede că aceștia se formează la începutul vieții după expunerea la alimente și microbi care exprimă molecule de zahăr similare.

În majoritatea populațiilor umane, grupa de sânge O (OO) este cea mai frecventă, urmată de A (AA sau OA), B (BB sau OB), apoi AB, deși frecvențele diferă în funcție de diferitele grupuri etnice. Încă de la Landsteiner, oamenii de știință s-au întrebat de ce avem grupe sanguine diferite. unele dovezi că persoanele OO sunt mai rezistente la malarie, deși mai puțin rezistente la holeră. Date recente sugerează, de asemenea, o legătură între grupa de sânge OO și simptomele mai puțin severe ale Covid-19.2

În mai multe culturi din Asia de Est, popularizate mai întâi în Japonia, este la modă să se creadă că personalitatea unei persoane este legată de grupa sa de sânge, la fel ca semnele astrologice în alte culturi, iar în unele cazuri, grupa de sânge a unei persoane a considerată responsabilă pentru faptul că aceasta a fost agresată, discriminată sau i s-au refuzat oportunități de angajare. Unele servicii de matrimoniale utilizează grupa ABO atunci când decid compatibilitatea, iar grupa sanguină a unei persoane este asemănătoare semnului zodiacal al unei persoane. Un alt tip de sfat privind grupa sanguină este acela de a urma un anumit regim alimentar compatibil cu grupa ABO. Liderul acestei filozofii este Peter J. D'Adamo, a cărui carte este un fel de bestseller. El afirmă că grupul AA provoacă cele mai grave mahmureli și că OO este asociat cu dinții perfecți. Abundă mărturiile persoanelor care au slăbit cu ajutorul recomandărilor sale dietetice: cei cu grupa de sânge OO ar trebui să mănânce multe proteine, AA, mai multe fructe și legume etc. În 2019, dieta grupei de sânge a fost desemnată de Asociația Britanică de Dietetică drept una dintre primele cinci diete, dintr-o lungă listă de diete ale celebrităților, *de evitat.*

Transfuzia de sânge a salvat multe vieți, dar noi luăm de bună puterea sa de întinerire. Băncile moderne de sânge din întreaga lume sunt pline de pungi de polietilenă etichetate cu grijă, pline cu lichidul roșu vital, răcit și gata să fie scos de pe raft în beneficiul unei victime nefericite a unui accident sau al unui pacient operat. Am parcurs un lung: atunci când transfuzia a fost introdusă pentru prima dată, nu existau astfel de bănci de sânge, iar transferul se făcea cu ajutorul unui tub lung, direct de la donator la primitor, într-un fel de ombilic adult.

În plus față de ABO, rhesus este un alt antigen important pe celulele roșii din sânge. În 1609, o moașă franceză pe nume Louise Boursier a avut dificultăți în a supraveghea nașterea unor gemeni. Primul geamăn a fost aproape mort la naștere, iar al doilea a dezvoltat icter sever și a murit la scurt timp după aceea. Aceasta este, probabil, prima atestare a bolii rhesus, care apare atunci când o femeie însărcinată cu sânge rhesus (RhD) negativ este expusă la antigenul RhD pozitiv al copilului său, provenit de la tată. La prima sa sarcină, o mamă RhD negativ dezvoltă un răspuns imun la antigenul RhD dacă acesta este purtat de copil. Anticorpii pe care îi produce traversează placenta și afectează fătul în dezvoltare în sarcinile ulterioare. Tratamentul a devenit disponibil abia în anii 1960, când a fost dezvoltat anticorpul anti-rhesus D. Anticorpul, injectat femeilor însărcinate cu RhD negativ, face ca propriul lor sistem imunitar să mai producă anticorpi dacă sunt expuse la sânge fetal cu RhD pozitiv - celulele B naive sunt inactivate deoarece sistemul imunitar tratează ca pe un fel de memorie "falsă". În anii 1950, în Anglia existau aproximativ o mie de decese în fiecare an din cauza bolii RhD, însă în prezent această problemă a fost practic eliminată.

Transplantul de organe

Spre deosebire de transfuzia de sânge, încercările de transplant de organe și țesuturi solide au avut un început mult mai puțin întreprinzător. În secolul al III-lea, doi gemeni cunoscuți sub numele de Cosma și Damian aveau reputația de a vindeca și de a vindeca bolnavii. Erau arabi care au îmbrățișat creștinismul și au fost arestați de Lysias, guvernatorul Ciliciei, și condamnați la moarte pentru credința și notorietatea lor. Se pare că au supraviețuit majorității încercărilor de execuție, dar în cele din urmă au cedat decapitării, iar reputația lor pentru miracole s-a răspândit și mai mult după ce au devenit martiri. Cel mai faimos miracol al lor, care a făcut obiectul multor picturi*, este transplantul unui picior de la un donator la un verger al bisericii romane, al cărui picior fusese amputat din cauza cangrenei. În picturi, vergerul pare să doarmă în timpul operației, iar sfinții îl observă cu satisfacție profesională. Piciorul este negru în unele reprezentări (deși alb în altele) și se crede că provine de la un etiopian fără nume. Cosma și Damian au devenit sfinții patroni ai farmaciei și medicinei[3], însă această primă presupusă operație a fost cel mai probabil sortită eșecului, din cauza respingerii de către sistemul imunitar.

Operația lui Cosma și Damian ar fi fost inutilă dacă am fi fost ca salamandrele. Acești amfibieni își pot regenera membrele. De ce nu putem face și noi la fel? Macrofagele pot fi o parte a problemei. La salamandre, aceste celule împiedică formarea țesutului cicatricial, lăsând o foaie curată pentru regenerare. În laborator, salamandrele cărora le lipsesc macrofagele nu reușesc să creeze noi membre și formează în schimb cicatrici[4]. La om, macrofagele ajută la stoparea infecțiilor și provoacă inflamații, pregătindu-se pentru o reparație rapidă, dar nu opresc cicatricile. Experimentele cu salamandre sugerează că acestea nu au "gene de regenerare" speciale. Dacă așa stau lucrurile, am putea învăța cum să facem acest truc pentru noi înșine în viitor, pentru a înlocui organe inimile, dacă nu chiar membre întregi, modificând sistemul imunitar pentru a preveni cicatrizarea țesuturilor. Un proiect de cercetare care utilizează micuții pești zebră de apă dulce, care au în comun 80 % din genele noastre, este conceput pentru a explora această posibilitate[5].

Transplanturile de țesuturi au un succes remarcabil dacă donatorul și primitorul sunt identici din punct de vedere genetic, cu alte cuvinte complet compatibili. De exemplu, în cazul tratării arsurilor, se obișnuiește să se transplanteze piele dintr-o parte a corpului în alta. În mod similar, în cazul în care un geamăn identic este folosit ca donator de rinichi, succesul este garantat, iar primitorul nu necesită imunosupresie cu medicamente sau necesită o imunosupresie redusă. În imunologia experimentală, șoarecii consangvinizați sunt identici genetic și se comportă ca niște gemeni identici pentru transplant. Din păcate, majoritatea oamenilor care necesită un transplant nu au avantajul unui geamăn conform. Majoritatea transplanturilor de organe - cunoscute sub numele de transplanturi *alogene* - provin de la un individ donator genetic diferit, iar problema este una de respingere imunitară.

Confirmarea faptului că sistemul imunitar este de vină este rapiditatea respingerii unui al doilea transplant de la același donator. Așa cum vom discuta în capitolul următor, sistemul imunitar adaptiv are memorie, ceea ce este esențial pentru vaccinare. Pielea transplantată pe un șoarece de la un șoarece donator incompatibil se încrețește, se desprinde și este respinsă sumar după 12 zile. Această primă întâlnire cu o grefă străină stimulează

imunitatea și, dacă se încearcă din nou un transplant de la același donator, respingerea este și mai rapidă, iar pielea durează mai puțin de șapte zile.

Respingere rapidă din cauza anticorpilor din recipient

După cum am învățat, principalele arme care detectează străinătatea sau "non-sinele" în imunitatea adaptivă sunt anticorpii și celulele T. Se poate produce o respingere extrem de rapidă în cazul în care există anticorpi preexistenți la primitor față de țesutul primit. Anticorpii se leagă de proteinele de pe mucoasa capilarelor din organul transplantat și activează complementul, rezultând o scurgere. Mai rău, coagularea sângelui este activată, iar coagularea blochează vasele, făcând organul transplantat inutilizabil. Este posibil ca un primitor să fi fost predispus să genereze astfel de anticorpi față de un donator potențial din cauza unui transplant anterior. De exemplu, un pacient suficient de nefericit încât să aibă nevoie de două transplanturi poate genera anticorpi împotriva organului care a fost transplantat prima dată, care apoi atacă al doilea transplant. O modalitate a depăși respingerea anticorpilor este de a exploata un truc folosit de bacteria *Streptococcus pyogenes*. Aceasta produce o enzimă care degradează anticorpii, făcându-i ineficienți. Tratarea pacienților cu un medicament care conține această enzimă, numit imlifidază, poate îmbunătăți rata de succes a transplantului, dar în prezent acest medicament are un cost prohibitiv.6

Respingerea acută prin anticorpi poate apărea dacă donatorul și primitorul sunt incompatibili ABO, deoarece zaharurile ABO sunt prezente pe mucoasa vaselor de sânge, precum și pe roșii. Cu toate acestea, o descoperire recentă implică pomparea unei enzime prin rinichi înainte de implantarea acestuia la primitor, astfel încât să se elimine zaharurile și organul donat să semene mai mult cu tipul universal OO al donatorului. Această procedură ar putea fi salvatoare pentru cei ale căror grupe sanguine sunt mai rar întâlnite în băncile de țesuturi actuale.

Respingerea prin intermediul celulelor T

În marea majoritate a cazurilor de transplant de organe între două persoane, se alege un donator compatibil ABO, iar primitorul este supus unui test de depistare a anticorpilor la organul donator. Răspunsurile celulelor T la

diferențele de țesut dintre donator și primitor rămân o problemă, în special diferențele MHC. După cum s-a explicat în capitolul 8, moleculele MHC se află pe suprafața celulelor, unde prezintă mici peptide receptorilor celulelor T. Orice receptori care se leagă de moleculele MHC cu peptide proprii sunt eliminați în timus, astfel încât celulele T se activează numai dacă în canelura moleculei MHC există o peptidă care nu este proprie. Aceste celule T sunt extrem de sensibile la cantități infime de peptide străine prezentate de moleculele MHC și pot fi capabile să detecteze o singură moleculă pe o celulă. (Această sensibilitate este greu de imaginat, dar eu sunt uimit cum

câinii mirositori sunt capabili să urmărească un miros la zece minute după ce cineva a traversat un câmp deschis). Cu excepția cazului în care donatorul este exact compatibil MHC cu primitorul, țesutul transplantat va conține molecule MHC non-self pline cu o varietate de peptide. În această situație, nu contează că peptidele nu provin de la un agent infecțios. Dacă doar câțiva dintre miliardele de receptori diferiți ai celulelor T din recipient se leagă întâmplător de structurile MHC-peptidice non-self, aceștia vor declanșa o reacție imună profundă, declanșând răspunsuri inflamatorii dăunătoare, stimulând macrofagele distructive și celulele T citotoxice.

După transplant, un rinichi respins, umflat cu limfocite, arată ca și cum ar fi fost atacat ca un invadator malign, nu ca un organ benign care salvează viața, iar bietul primitor trebuie să facă față unei alte operații, cu tot stresul pe care aceasta îl implică. Orice variație între donator și primitor la nivelul MHC poate duce la respingere, dar chiar dacă există o potrivire MHC perfectă, alte antigene "minore" pot fi recunoscute de sistemul imunitar. Spre deosebire de tipizarea ABO a sângelui, nu există donatori universali și nici receptori universali.

O compatibilitate MHC nu este necesară pentru transplantul anumitor țesuturi. Transplantul de cornee (stratul transparent din fața ochiului) este, în general, un succes, cu o nevoie minimă de medicamente imunosupresoare. Ochiul este un loc "privilegiat" în ceea ce privește imunitatea, probabil din cauza slabei sale aprovizionări cu sânge și limfă. Organele solide care sunt frecvent transplantate includ rinichiul, ficatul și inima, uneori combinate. Transplantul simultan de rinichi și pancreas pentru

cei 40 % dintre pacienții cu rinichi aflați în dializă și care suferă de diabet de tip 1 are un succes din ce în ce mai mare. Din motive care nu sunt bine înțelese, ficatul necesită puțină imunosupresie și este uneori inclus într-un transplant triplu de organe de la un donator decedat, deoarece poate facilita acceptarea celorlalte organe.

Transplanturile de rinichi sunt în prezent o practică de rutină, dar nu este întotdeauna posibil să se găsească un donator potrivit. Deciziile trebuie luate luând în considerare compromisurile dintre așteptarea găsirii unui donator compatibil, deteriorarea sănătății unui pacient aflat sub dializă și calitatea rinichiului donat. Un organ perfect compatibil de la un donator bătrân, decedat, care trebuie transportat sute de kilometri, poate să nu aibă avantajul unui rinichi proaspăt, chiar compatibilitatea nu este perfectă. La începuturile transplanturilor de rinichi, chirurgii nu erau convinși de importanța compatibilității MHC, însă în decursul mai multor decenii de colectare a datelor a devenit clar: cu cât compatibilitatea este mai bună, cu atât perspectivele sunt mai bune.

Chiar și atunci când tipurile de țesut sunt bine potrivite, primitorii trebuie să ia medicamente imunosupresoare puternice pe viață pentru a preveni respingerea. O anumită formă de condiționare medicamentoasă este, în general, efectuată înainte de transplant, adesea sub formă de corticosteroizi, care au o acțiune antiinflamatoare similară cu cea a hormonilor naturali. O altă abordare este utilizarea anticorpilor monoclonali, care ucid celulele albe din sânge, cum ar fi celulele B și T, prin recrutarea complementului. După transplant, medicamente azatioprina pot fi utilizate pentru a distruge celulele care se divid, în special celulele T distructive.

Unul dintre cele mai utile medicamente pentru transplanturi a fost descoperit întâmplător. În 1969, Hans Peter Frey, un angajat al companiei farmaceutice elvețiene Sandoz, a colectat mostre de sol în timp ce se afla în vacanță în Norvegia. Compania spera să descopere noi antibiotice, dar, în schimb, mostra de sol conținea o ciupercă, *Tolypocladium inflatum*, despre care s-a constatat că suprima răspunsurile imunitare. Compusul activ pe care îl conținea, cunoscut sub numele de ciclosporină, a inaugurat ceea ce a devenit cunoscut sub numele de *era ciclosporinei*, când acest progres major a transformat transplanturile în ceva obișnuit. După descoperirea

întâmplătoare a acestui medicament, care blochează celulelor T, au fost descoperite și altele, iar acum există posibilitatea de a alege. Doza acestor medicamente este atent monitorizată pentru a preveni respingerea transplantului, lăsând în același timp suficientă imunitate pentru a combate infecțiile. Pacienții sunt obligați să ia medicamente imunosupresoare pe viață, ceea ce reprezintă o adevărată impunere pentru unii care uită, sau pentru alții care decid că nu pot suporta regimul zilnic. Consecințele pot fi pierderea transplantului, dar un grup rar de pacienți care au încetat ia medicamentul supraviețuiesc fără probleme. Acest grup face unui studiu intens pentru a încerca să se înțeleagă cum reușesc aceștia să își păstreze transplantul MHC-incompatibil fără imunosupresie.7

Organe de la porci

O problemă critică a transplantului de organe precum rinichii și inimile este lipsa donatorilor. Unele companii întreprinzătoare au încercat să depășească această limită prin utilizarea porcilor ca donatori de organe, în așa-numitele *xenotransplanturi*. Pentru majoritatea oamenilor, aceasta pare o propunere neatractivă, dar, deoarece porcii sunt ușor de crescut și organele lor au o dimensiune similară cu ale noastre, pionierii nu s-au lăsat intimidați. Odată ce s-au apucat de treabă, și-au dat seama că aveau de depășit câteva probleme serioase. În primul rând, s-a constatat că avem tendința de a produce anticorpi împotriva diferitelor țesuturi de porc, la fel ca și împotriva antigenelor ABO. În al doilea rând, proteinele complementului care funcționează la noi, pentru a evita atacarea propriilor noastre țesuturi, cum ar fi factorul de accelerare a descompunerii (capitolul 3), nu funcționează bine între specii. Ambele probleme au putut fi rezolvate printr-o inginerie genetică inteligentă pentru a "umaniza" efectiv unele dintre moleculele de pe organele porcilor.

Până atunci, totul mergea bine. Apoi, chiar înainte de Crăciunul din 1984, chirurgul veterinar David Bee s-a ocupat de o vacă bolnavă la o fermă din Sussex. El nu mai văzuse până atunci simptomele ciudate ale pierderii în greutate și ale poziției instabile la o vacă, dar în anii următori acestea aveau să devină familiare. Boala vacii nebune, sau encefalopatia spongiformă bovină (ESB), a fost provocată de hrănirea vitelor cu făină de oase obținută din creierul și organele vacă și de oaie, care conțineau proteine infecțioase,

îndoite greșit, numite prioni.* În scurt timp, s-a realizat că oamenii ar putea fi infectați prin consumul de carne contaminată. Cele mai pesimiste scenarii din presa tabloidă preziceau o epidemie majoră de neurodegenerare debilitantă ca urmare a consumului de hamburgeri ieftini.

În realitate, cazurile umane au fost de ordinul sutelor, nu al zecilor de mii, însă evenimentele au concentrat atenția asupra nesăbuinței potențiale de a transplanta țesuturi animale de proveniență necunoscută în corpurile noastre. Pericolul perceput nu provenea numai de la prioni, ci și de la virușii ascunși care ar putea fi ajutați să sară specia. Toate animalele, inclusiv noi, conțin acești viruși. După cum am menționat anterior, majoritatea dintre noi primim o doză de virus Epstein-Barr (EBV) și citomegalovirus (CMV) când suntem tineri și le tolerăm, deși acestea pot provoca boli mai grave la persoanele infectate pentru prima dată la vârsta adultă. În plus față de acești viruși, ADN-ul nostru dezvăluie dovezi ale numeroaselor întâlniri istorice, *retrovirusurile*, dintre care unele rămân ca secvențe întregi sau parțiale în ADN-ul nostru. Alte specii au propriile versiuni ale acestor invadatori, iar unele sunt rezervoare pentru viruși vii cu potențialul de a trece de la o specie la alta, cum ar fi, de exemplu, infamele coronavirusuri la lilieci și virusurile gripale la porci și găini.

Ce s-ar întâmpla dacă un transplant de organe ar trezi la viață un agent infecțios adormit? Acest lucru ar fi destul de grav pentru primitor, dar imaginați-vă dacă, odată eliberat din specia gazdă, agentul ar infecta restul omenirii. Riscul poate fi extrem de mic, dar nu este zero, iar unele experimente au găsit dovezi că un virus de porc ar putea infecta celulele umane. După aceasta, entuziasmul inițial pentru transplantul de organe de porc a scăzut. Cu toate acestea, o evoluție recentă în transplantul pulmonar ar putea schimba această perspectivă. Plămânii se deteriorează rapid atunci când sunt extrași de la donator și devin improprii pentru a fi transferați la un pacient, astfel încât o sursă de donator animal viu, dacă ar putea fi curățată de orice infecție potențială, este de dorit, dacă nu esențială. Plămânii pot fi menținuți într-o stare mai sănătoasă după prelevarea de la animal prin conectarea lor la un ventilator și punerea lor în circulație cu sânge chiar înainte de transplant.8

David Bennett, un meșter în vârstă de 57 de ani, a fost prima persoană care a primit o inimă de porc modificată genetic, transplantată de chirurgii de la Universitatea din Maryland.[9]Inima a fost modificată prin eliminarea a trei gene de porc și inserarea a șase gene umane. El a murit la două luni după ce a primit organul, care în cele din urmă a cedat, deși nu a existat niciun semn de respingere imună. În ceea ce ar putea fi studii pivotale, recent, rinichii și inimile de porc provenite de la animale modificate genetic au fost transplantate cu succes la om[10].

Foarte rar, celulele străine invadatoare reușesc să depășească respingerea de către gazdă. Răspândirea tumorilor transmisibile la diavolii tasmanieni este un exemplu de celule libere care nu sunt binevenite[11]. Diavolii tasmanieni, marsupiali carnivori care se găsesc în prezent doar pe insula lor omonimă, nu sunt drăgălași. Au o mușcătură feroce și sunt fericiți să orice fel de carne rămasă prin preajmă, inclusiv pe drumuri. În anii 1990 s-a realizat că sunt amenințați de o tumoare urâtă care se formează în jurul gurii și care are caracteristica unică de a fi un cancer transmisibil. Tumorile faciale ale diavolului sunt răspândite prin mușcăturile frecvente ale acestor animale. Majoritatea speciilor, inclusiv a noastră, au o barieră construită împotriva infecției cu celule canceroase, deoarece moleculele MHC ale acestora sunt foarte variabile și este puțin probabil ca două persoane neînrudite să aibă tipuri identice de țesuturi. În schimb, la unii diavoli din Tasmania, MHC variază foarte puțin, probabil pentru că populația este mică și omogenă din punct de vedere genetic. De asemenea, celulele tumorale pot deveni invizibile pentru sistemul imunitar deoarece nu au molecule MHC pe suprafața lor. Unele rase de câini au, de asemenea, tumori venerice transmisibile, care se transmit între animale prin lingere, coit sau adulmecare, de mii de ani. Întâmplător, alte specii, inclusiv gheparzii, au molecule MHC care variază puțin, dar până în prezent nu există dovezi de tumori transmisibile la aceste feline mari, probabil din cauza existenței lor semi-nomade. Din fericire, nu au fost raportate cazuri de transmitere a tumorilor umane între oameni.

Transplantul de celule stem

Așa cum s-a explicat în capitolul 2, celulele stem hematopoietice sunt progenitorii tuturor tipurilor de celule specializate din sânge. Transplantul

acestor celule poate fi un tratament eficient pentru cancerele celulelor albe din sânge, cum ar fi leucemia sau limfomul, și pentru bolile de imunodeficiență la copii. Anterior, extragerea măduvei osoase de la donator nu era lipsită de disconfort, iar în prezent se preferă recoltarea celulelor stem direct din sânge, după stimularea proliferării acestora în circulația donatorului cu ajutorul citokinelor. O altă sursă bogată de celule stem este sângele din cordonul ombilical, iar unii părinți iau măsuri pentru ca celulele din cordonul ombilical al copilului lor să fie congelate la naștere, în cazul în care copilul sau unul dintre frații săi va avea nevoie în viitor de un donator pe deplin compatibil.

modalități de a ocoli problema găsirii unui pacient compatibil de la un străin pentru un transplant alogeneic de celule stem. Una dintre acestea este utilizarea propriilor celule, un așa-numit transplant *autolog*, la fel cum se face pentru a înlocui un petic de piele în urma unei arsuri grave. Pentru a face acest lucru în cazul unui cancer de sânge, celulele stem sunt stimulate cu doze de un factor de creștere specific și sunt apoi recoltate din sângele pacientului. Orice celule canceroase rămase în corpul pacientului sunt apoi distruse chimioterapie sau iradiere. Celulele stem recoltate, curățate și de celulele canceroase, sunt apoi transfuzate înapoi pacientului, unde se instalează în măduva osoasă. Avantajul acestui tip de transplant este celulele donatorului, fiind propriile celule, sunt perfect compatibile. Dezavantajul este că problema poate reveni în cazul în care unele celule canceroase rămân printre celulele stem care sunt returnate pacientului.

Agenții precum Laboratorul Anthony Nolan din Londra caută donatori compatibili pentru transplanturi de celule stem și țin registre ale persoanelor complet tipizate. Anthony Nolan s-a născut în 1971 cu o boală rară a sângelui numită sindromul Wiskott-Aldrich. Singurul remediu era transplantul de măduvă osoasă, dar în acea perioadă nu exista niciun sistem de găsire a unui donator neînrudit și nu exista niciun donator compatibil printre membrii familiei sale. Mama lui Anthony, Shirley, a înființat primul registru de măduvă osoasă din lume în 1974 și de atunci Nolan a ajutat la găsirea de donatori pentru peste 16 000 de transplanturi. Site-ul web al organizației oferă cifre clare: la fiecare paisprezece minute, cineva este diagnosticat cu cancer de sânge și, în fiecare an, peste 2 000 de persoane din Regatul Unit au nevoie de un transplant de măduvă osoasă. Șaptezeci și

cinci la sută dintre pacienții din Regatul Unit nu vor găsi un donator compatibil în familia lor, astfel încât sunt dependenți un donator neînrudit. Doar 69 % dintre aceștia găsesc un donator compatibil, iar acest procent scade la 20 % în cazul pacienților de culoare, asiatici sau aparținând altor minorități etnice, în mare parte din cauză că baza de date favorizează cea mai frecventă etnie, care în Londra obișnuia să fie alb-caucaziană, dar și pentru că moleculele MHC africane sunt în general mai diverse.* fac eforturi pentru a recruta mai multe minorități, iar baza de date cu secvențe ale tipurilor de țesuturi, care este acum internațională, se extinde continuu.

O altă abordare a găsirii unui donator compatibil în transplantul de celule stem este așa-numitul transplant haploidentic sau pe jumătate identic. Majoritatea pacienților nu vor avea un frate sau o soră cu gene MHC compatibile pe ambii cromozomi parentali; cu toate acestea, este probabil să aibă un părinte, un frate, un văr sau o altă rudă care are un set compatibil de gene MHC, o jumătate compatibilă. Marele avantaj al acestei abordări constă în faptul că există un donator de familie disponibil, chiar dacă nu este complet compatibil. Transplanturile semigame au avantajul suplimentar că transplantul sau grefa recunoaște adesea celulele leucemice ca fiind străine și le omoară. În general, acestea sunt administrate împreună cu o doză de ciclofosfamidă, medicament imunosupresor. Acest răspuns al grefei împotriva leucemiei funcționează probabil prin intermediul celulelor natural killer. Este un fel de imunoterapie tumorală, un subiect pe care îl vom aborda într-un capitol ulterior. Reversul medaliei este răspunsul *grefă contra gazdă*, în care celulele transplantate atacă țesuturile primitorului, cu excepția cazului în care celulele T sunt eliminate din celulele stem înainte de transplant. Răspunsul grefă-versus-gazdă poate afecta pielea, ficatul și intestinul și este atenuat prin tratamentul cu medicamente imunosupresoare. Poate părea ciudat că aceste transplanturi funcționează atunci când jumătate din moleculele MHC sunt străine. Într-adevăr, nu toate transplanturile de celule stem sunt la fel de eficiente. Acestea par să funcționeze cel mai bine pentru leucemia mielogenă acută. În unele clinici de transplant, "standardul de aur" este încă o potrivire completă a tipului de țesut.

Un efect secundar extrem de rar, dar norocos, al unui transplant de măduvă osoasă este vindecarea efectivă, sau cel puțin remisia susținută, a HIV-SIDA. Două astfel de cazuri au fost cunoscute inițial ca *pacientul din Berlin*

și *pacientul din Londra*, pentru a păstra anonimatul. Aceștia au primit transplanturi de celule stem hematopoietice pentru cancere ale globulelor albe de la donatori cu o mutație specifică într-o proteină, CCR5, un receptor pe care HIV îl utilizează pentru a accesa celulele. Din fericire, ambii subiecți au putut întrerupe antiretrovirală după transplant. Pacientul din Berlin, identificat ulterior ca Timothy Ray Brown, care a contractat HIV în 1995, a fost diagnosticat cu leucemie mieloidă acută și a transplantul în 2007. După treisprezece ani, murit de leucemie în 2020. Pacientul din Londra, Adam Castilljo, este încă în viață și în remisie HIV fără medicamente.

Considerații etice

Transplantul este acum acceptabil și banal. Primul transplant de rinichi a fost efectuat în 1954, iar unii supraviețuitori ai transplanturilor sunt în viață de peste cincizeci de ani, purtând un organ de la un donator, de obicei de la un frate în viață. După cum s-a menționat, primirea unui organ de la un donator decedat este, în general, mai puțin reușită, deoarece acesta trebuie ambalat și expediat, condiții care nu favorizează menținerea în bună stare a fiziologiei delicate. În anii 1970, în Marea Britanie, Angela Dunn, o pacientă care avea nevoie urgentă de un transplant, făcea dializă și nu se aștepta să mai trăiască prea mult. Un chirurg pionier din Cambridge, Roy Calne, i-a oferit șansa de a primi un rinichi de la un bărbat mort într-un accident de motocicletă. Din fericire, o jumătate de secol mai târziu, Angela este în viață și se simte bine, iar transplanturile de rinichi sunt o rutină.

O poveste apocrifă este cea a unei femei care și-a donat rinichiul soțului ei, care ulterior a fugit cu coordonatorul transplantului. Alte cazuri, relatate în ziarele de duminică, includ cel al Samanthei Lamb, o mamă în vârstă de 41 de ani, care a fost supusă operației de transplant pentru soțul ei, Andy, și chiar a slăbit în mod conștiincios pentru a se pregăti pentru intervenție. La câțiva ani după operația care i-a salvat viața, a aflat că Andy avea de gând să o părăsească și își dorea rinichiul înapoi.12 Penuria de rinichi a determinat alți donatori altruiști să participe la programele de donare de rinichi în viață, iar aproximativ o treime din transplanturi sunt de acest tip. Donarea unei părți din ficat este un alt generos care salvează vieți.

Pe de altă parte, nu toate transplanturile sunt binevenite. În 1998, un neo-zeelandez în vârstă de 48 de ani, Clint Hallam, care și-a pierdut brațul drept într-un accident de ferăstrău, a beneficiat cu succes de un transplant de mână, dar a fost nemulțumit de rezultat, deoarece era o mână de femeie, mai mică decât cea rămasă pe brațul său bun. A devenit dezamăgit de rezultat, nu a mai respectat regimul de medicamente imunosupresoare și, în cele din urmă, a ales să i se extirpe mâna[13]. Hallam se pare că era pe fugă pentru activități infracționale în timp ce încă avea transplantul și se pare că degetele sale au rămas capabile să folosească un card de credit în timp ce el se sustrăgea brațului puternic al legii. Este de înțeles, probabil, că unii nu văd de ce infractorii ar trebui să beneficieze de operații de transplant care le salvează viața. David Bennett, care a primit prima inimă de porc, a fost considerat nedemn de operație de către soția victimei pe care a înjunghiat-o mortal. Chirurgul care a transplantat un ficat unuia dintre puternicii șefi de bandă din Japonia a fost, de asemenea, denigrat.

O echipă de 140 de asistenți medicali, condusă de Eduardo Rodriguez, director al unui program de transplant de față, a fost necesară pentru Joe DiMeo, un pacient mai docil, care a suferit un dublu transplant de mână și față. DiMeo a adormit la volan în drum spre casă, după ce lucrase în schimbul de noapte, și a suferit arsuri grave după ce mașina sa s-a ciocnit și a luat foc. El a avut nevoie de patruzeci și cinci de zile la terapie intensivă, urmate de alte două luni de spitalizare pentru a învăța să își folosească pleoapele și noile mâini[14].

Transplantul de inimă este o sursă de mirare care captează imaginația, așa cum este descris în romanul lui Maylis de Kerangal *Mend the Living*[15], în care ea urmărește emoțiile intense ale familiilor, medicilor și coordonatorilor de transplant în timp ce efectuează operația de salvare a vieții, al cărei succes depinde de moarte. În Regatul Unit, din cele 15 000 de persoane care ar putea beneficia de această operație, doar aproximativ 150 de inimi sunt disponibile în fiecare an. Unii chirurgi propun număr mai mare de persoane să poată fi ajutate în viitor cu ajutorul pompelor cardiace artificiale și al terapiei cu celule stem.16 Există un mare optimism cu privire la faptul că celulele stem autologe (proprii) vor fi utilizate în cele din urmă pentru a înlocui țesuturile deteriorate și chiar organe întregi. Ele pot fi obținute chiar și din piele sau din orice alt țesut, pentru a produce fragmente

de organe cultivate în laborator ca înlocuitori ai țesuturilor pierdute. S-a demonstrat bucăți de ficat produse din celule stem umane funcționează, cel puțin atunci când sunt transplantate la șoareci[17].

Când Christian Barnard a efectuat primul transplant de inimă, inițial s-a crezut că nu este etic. Inima era încă percepută de unii mai degrabă ca sediul sufletului decât ca o simplă pompă, iar o inimă care bate era sinonimă cu viața. Conceptul nostru de moarte a fost revizuit în 1959 de Maurice Goulon și Pierre Mollaret, care au propus ca aceasta să fie legată de creier și nu de inimă, care poate continua să funcționeze după moarte. În 1976, definiția morții a fost clarificată ca moarte a trunchiului cerebral și a fost permisă prelevarea de inimi încă bătătoare de la donatori aflați sub ventilație. Alte probleme morale, juridice și etice au trebuit să fie depășite, însă autoritățile de reglementare au fost nevoite să țină pasul cu evenimentele atunci când, la 2 decembrie 1967, în Cape Town, Africa de Sud, Denise Darvall, în vârstă de 25 de ani, a fost lovită de o mașină care circula cu viteză și a suferit leziuni cerebrale fatale. În acea noapte, doctorul Christian Barnard a transformat tragedia morții doamnei Darvall în speranță pentru un bărbat în vârstă de 54 de ani, Louis Washkansky, aflat în chinurile finale ale insuficienței cardiace. Publicitatea legată de primul transplant de inimă reușit a stârnit interes din toate părțile. Barnard îi spusese lui Washkansky că operația sa are 80% șanse de reușită. În mod sigur, pacientul a reușit să converseze cu soția sa după ce și-a recăpătat cunoștința, dar a murit de pneumonie optsprezece zile mai târziu. În 1968, cel de-al doilea pacient transplantat, Philip Blaiberg, a supraviețuit peste un an. În prezent, se efectuează 5 000 de transplanturi de inimă în fiecare an, cu o medie de supraviețuire de cincisprezece ani. Un astfel de pacient, John McCafferty, a trăit timp de treizeci și trei de ani și a murit în 2016, la vârsta de șaptezeci și trei de ani. Christian Barnard a devenit peste noapte o senzație mediatică, dar faima i s-a urcat la cap. S-a întâlnit cu vedete de cinema și a devenit, după toate , unul dintre cei mai mari afemeiat din lume. În mod ironic, s-a spus că ar fi murit din cauza unei probleme cardiace în 2001, dar autopsia a arătat că moartea sa datorat mai degrabă unui atac sever de astm.

O demonstrație directă a potențialului de înlocuire a organelor prin intermediul unui animal intermediar a venit de la un experiment notoriu,

așa-numitul șoarece urecheat, care părea să aibă o ureche umană crescând pe spatele său. Imaginile cu acest șoarece, realizate în cadrul unui experiment realizat de o echipă condusă de Charles Vacanti de la Massachusetts General Hospital, au ajuns în presa internațională și au fost criticate de activiștii pentru drepturile animalelor.18 "Urechea" era de fapt un cartilaj în formă de ureche obținut prin însămânțarea celulelor cartilajului de la o vacă într-o matriță și implantarea acesteia sub pielea șoarecelui. O abordare mai puțin dramatică a fost utilizată pentru a crea urechi pentru copiii născuți cu microtia, în care urechea externă este subdezvoltată[19]. O scanare a urechii neafectate a copilului este utilizată pentru a crea o imagine în oglindă a structurii pe o imprimantă 3D, într-un material biodegradabil, punctată cu mici găuri. Celule de cartilaj prelevate de la urechea sănătoasă a copilului sunt apoi infuzate pentru a crește în găuri, timp de trei luni în laborator. Pe măsură ce matrița începe să se degradeze, urechea este grefată pe copil pentru a obține simetria cu urechea naturală.

Unele persoane nu doresc să aștepte până când tehnicile vor fi perfecționate și există reclame pentru injecții cu celule stem din surse dubioase care sunt ilegale și potențial periculoase, majoritatea cu o eficacitate științifică fragilă.

Un ziar local a declarat primul transplant de inimă o abominație. A invocat Sfânta Scriptură și s-a întrebat dacă beneficiarul transplantului mai are suflet. Se spunea că Barnard era un monstru, iar pacientul său un fraier. Se spunea că întreaga afacere este o ofensă împotriva lui Dumnezeu, a naturii și a umanității. Aceste obiecții au dispărut foarte repede, dar o problemă etică îngrijorătoare rămâne în comerțul cu organe. La un congres internațional al Societății de Transplant, desfășurat la Roma în 2000, am știut că se întâmplă ceva special atunci când o limuzină neagră s-a oprit în viteză, flancată de bodyguarzi în costum negru pe bord. Pasagerul acesteia, Papa Ioan Paul al II-lea, ne-a spus că donarea de organe, "efectuată într-un mod acceptabil din punct de vedere etic", este o modalitate viabilă de a oferi speranță multor pacienți. El a fost preocupat de inacceptabilitatea morală a comercializării organelor umane sau a considerării acestora drept "obiecte de schimb sau comerciale". De exemplu, primesc e-mailuri de genul acesta de la persoane disperate, deși nu sunt de transplant: "Bună

ziua, numele meu este [furnizat] și sunt din Ucraina. Am găsit adresa dvs. de e-mail pe un site medical. Sunt un bărbat în vârstă de 34 de ani. Nu fumez țigări și nu beau alcool. Sângele meu este O+ și am o sănătate bună. Vreau să fiu donator viu. Caut un primitor care este gata să plătească bine. Sunt dispus să donez unul dintre rinichii mei sau o parte din ficatul meu, dar vreau să primesc o compensație mare pentru asta".

Natura a rezolvat problema incompatibilității

Am putea afla mai multe despre imunologia transplantului studiind natura: un copil conține jumătate din genele tatălui său, dar se dezvoltă în corpul mamei fără a fi atacat de sistemul imunitar al acesteia. Atât bebelușul, cât și placenta sa - primul și cel mai mare organ produs de bebeluș - sunt în acest sens o grefă străină. Suntem departe de a înțelege modul în care mama tolerează copilul nenăscut, iar pentru a explora acest aspect trebuie să ne gândim la naștere într-un mod radical nou.

Având în vedere populația mondială în creștere, ați putea crede că nașterea unui copil este un proces natural nedureros și eficient, însă multe mame v-ar spune contrariul. Chiar și cu ajutorul intervențiilor moderne, nașterea poate fi o dificilă, în unele cazuri punând viața în pericol. Profesorul Ashley Moffett a făcut din naștere studiul vieții sale.20 Ea explică faptul că *dilema obstetricală* - problemele legate de naștere - sunt unice pentru noi și pentru evoluția noastră deosebită. Alte primate nu întâmpină mari dificultăți la naștere; bebelușul iese practic din mamă, aceasta îl linge și este gata de plecare. Ființele umane, pe de altă parte, au dezvoltat două caracteristici incompatibile: bipedalismul, capacitatea de a alerga pe două picioare, care necesită șolduri înguste, cu consecința subțieririi pelvisului și a canalului de naștere al mamei. În același timp, creierul a devenit mai mare pentru a procesa toate informațiile necesare pentru comunicare. Această ciocnire a geometriei, de a introduce un cap tot mai mare într-un pasaj tot mai mic, a necesitat o negociere, un compromis între mamă și copil, care este intermediat în parte de sistemul imunitar.

Consecințele unei erori în această conciliere delicată sunt grave: un copil prea mic poate să nu se dezvolte; prea mare și mama moare în timpul travaliului, cu excepția cazului în care se efectuează o cezariană. Spre

deosebire de alte primate, capul și umerii bebelușului trebuie să se rotească a parcurge pasajul îngust prin canalul de naștere.[1] Chiar și așa, cu excepția câtorva mame norocoase, canalul este cu câțiva centimetri prea mic, astfel încât capul bebelușului se remodelează puțin în timp ce se strecoară prin el. Scafandrii de peșteră au un cuvânt pentru un pasaj dificil: " *noduros* ", o descriere care ar putea fi aplicată peșterii pe care bebelușul trebuie să o traverseze înainte de a ieși la lumină.

Un indiciu că sistemul imunitar este implicat în reglarea dezvoltării fetale provine din studiile efectuate pe mamele care suferă de preeclampsie, o afecțiune frecventă care apare din cauza reducerii aportului de sânge matern la placentă. Mamele care suferă această afecțiune în timpul primei lor sarcini constată că problema se atenuează dacă următorul copil are un alt tată. Deși aceasta nu este o intervenție medicală recomandată, seamănă cu specificitatea și memoria, caracteristici ale imunității adaptive. Aceasta sugerează că ceva legat de tată contribuie la succesul, sau nu, al sarcinii; dovezi circumstanțiale ale implicării interacțiunilor dintre sistemele imunitare ale ambilor părinți.

Cum evită copilul nenăscut atacul imunitar al sistemului imunitar al sale? Nu există un mecanism unic, dar, în mod surprinzător, principalele molecule MHC care ar declanșa în mod normal răspunsurile celulelor T într-un transplant lipsesc din partea placentei care este în contact intim cu uterul mamei. De fapt, copilul în creștere și principalul său sistem de susținere, placenta, sunt protejate imunologic. Totuși, în mod curios, unele molecule MHC atipice sunt exprimate la un nivel scăzut, inclusiv una numită HLA-C. Timp de mulți ani, s-a crezut că acest lucru are puține consecințe, dar acum pare să fie esențial. O interacțiune între receptorii celulelor ucigașe naturale din mucoasa uterină a mamei, numită decidua, și moleculele HLA-C din copilul în curs de dezvoltare, contribuie reglarea resurselor furnizate embrionului în creștere.[1]

decidua, celulele ucigașe naturale au un rol de reglementare și nu ucid celulele țintă, spre deosebire de cele aflate în circulație în sânge. Unii medici nu reușesc să înțeleagă această distincție și comercializează tratamente pentru distrugerea celulelor ucigașe naturale la femeile care au avut mai multe avorturi spontane. Aceștia înțeleg în mod fundamental greșit

știința, dar acest lucru nu împiedică clinicile să factureze proceduri dubioase bazate pe ideea că tot ceea ce are "kill" în denumire trebuie să fie un lucru rău.

O complicație curioasă este că atât HLA-C, cât și receptorii care interacționează cu acesta sunt foarte variabili la indivizi diferiți, astfel încât modul în care interacționează trebuie să fi evoluat pentru a se adapta la o anumită imprevizibilitate. Problema este agravată de faptul că HLA-C și receptorii săi au și alte funcții, nu în ultimul rând rezistența la o serie de infecții. Evoluția a dat acestor gene imunitare un caracter Jekyll și Hyde; ele sunt presate să ofere rezistență la boli, dar, în același timp, sunt constrânse de reglementarea dimensiunii copilului în uter. Ingeniozitatea miraculoasă a naturii face ca, de obicei, copilul nenăscut, ca o grefă străină, să crească pașnic în uter, fără nici cel mai mic indiciu de intoleranță [23].

* AA, OA; BB, OB; AB și OO reflectă moleculele exprimate de cei doi cromozomi și, pentru simplificare, acestea sunt denumite de obicei A, B, AB sau O.

* Un panou florentin din 1370 atribuit lui Matteo di Pacino se află Muzeul de Artă din Carolina de Nord, Raleigh, SUA. Am o copie a uneia dintre cele ~1.500 de picturi ale evenimentului.

* Prionii sunt particule infecțioase care nu conțin acid nucleic, ci doar proteine. Ele acționează prin stimularea unei cascade de erori de pliere a proteinelor în recipient, ca un rând de domino care cade.

* Deoarece *Homo sapiens* a venit inițial din Africa, oamenii de pe continent au o istorie evolutivă și o dimensiune inițială a populației mai lungi. De fapt, există diferențe genetice mai mari între africani decât între africani și eurasieni.

* Pe lângă capul nostru mare, se propune ca noi să ne deosebim de alte primate prin faptul că avem alte trăsături de copil, cum ar fi fața plată și brațele scurte.[21],[22] Cuvântul științific pentru aceasta este "neotenie" sau, mai descriptiv, juvenilizare, păstrarea trăsăturilor copilăriei pentru mai mult timp. Unele dintre avantajele noastre specie ar putea fi faptul că suntem maimuțe retardate, rămânând adolescenți cât mai mult timp posibil, ceea ce

ne permite ne dezvoltăm emoțional în timp ce ne jucăm. asta părinților și profesorilor care susțin că tinerii lor refuză să se "maturizeze".

14

1

Spre deosebire de receptorii celulelor T, cei de pe celulele ucigașe naturale reacționează în cazul în care moleculele MHC lipsesc, ceea ce se întâmplă adesea în cazul tumorilor, deoarece acestea scapă recunoașterii de către celulele T. Această idee radicală fost denumită ipoteza "sinelui lipsă" de către inițiatorul său suedez, un doctorand pe nume Klavs Karre. Când lucrarea a fost publicată, Karre a fost surprins să primească numeroase cereri de copii din partea psihiatrilor interesați să urmărească "pierderea sinelui".

Întărit în luptă

Memoria imună și vaccinarea

Vaccinarea a salvat mai multe vieți decât orice altă intervenție medicală. Aceasta invocă stimularea inofensivă a sistemului imunitar pentru a intensifica și accelera răspunsul la o infecție ulterioară. În timpul necesar pentru a citi acest capitol, aproximativ cinci sute de decese vor fi evitate datorită imunizării, inclusiv mulți copii care ar fi murit de rujeolă. În același timp, mai mult de o mie de sugari sub cinci ani vor muri pentru că nu au primit vaccinurile salvatoare.*

Un remediu recomandat pentru mahmureală, *"părul câinelui* ", constă în a bea încă o băutură alcoolică în dimineața următoare. Acest folclor derivă din zicala "părul câinelui care te-a mușcat" - exprimând o credință veche conform căreia cineva mușcat de un câine turbat ar putea fi vindecat de turbare prin plasarea unui păr de la câine în rană. Cine ar fi crezut că, într-un fel, unele dintre cele mai grave flageluri ale lumii vor fi cucerite prin aplicarea unui principiu la fel de improbabil, și anume vaccinarea - adică expunerea deliberată, în acest caz în prealabil, la o versiune slăbită a organismului cauzal.

Marea ciumă din Atena din 430 î.Hr. a ucis până la 100 000 de oameni. Efectele sale asupra societății nu au fost doar asupra sănătății, deoarece legile au devenit mai stricte și democrația însăși a fost amenințată. Istoricul grec Tucidide a consemnat că "catastrofa a fost atât de copleșitoare încât oamenii, neștiind ce se va întâmpla cu ei în continuare, au devenit indiferenți față de orice regulă religioasă sau legală". Cu toate acestea, este esențial faptul că a observat că supraviețuitorii ciumei au fost cruțați atunci când aceasta a revenit în anii următori, demonstrând astfel că, chiar și în Antichitate, se cunoștea un pic de memorie imunologică.

Rino Rappuoli, un renumit vaccinolog italian, a fost inspirat de o altă epidemie devastatoare în Toscana, unde a .1 Siena, unul dintre cele mai prospere orașe medievale, avea ambiții mari de a construi cea mai mare

catedrală din lume. Constructorii ridicaseră un zid uriaș, care încă se mai află în picioare, dar când Moartea Neagră a lovit orașul în 1348, în trei luni populația uneia dintre cele mai puternice economii ale vremii a fost redusă de la 100 000 la 30 000, ucigând în urma ei bogați și săraci. O lespede masivă a rămas ca cel mai mare monument dedicat vreodată unei boli infecțioase, o reimaginare microbiană a versului lui Shelley "lucrările mele, voi cei puternici, și disperați!" [*] Astăzi, după cum vom vedea, până când nu va fi disponibil un vaccin, instrumentele pentru a face față unei epidemii sunt puțin diferite de atunci, și anume distanțarea socială și igiena.

Supraviețuitorii sunt protejați

Chiar și cele mai catastrofale epidemii și pandemii ucid doar o parte din populație. Unii suferă de boli grave, iar alții sunt infectați, dar nu dezvoltă niciun simptom. Acest lucru se datorează în parte variației umane, selecției naturale în acțiune, care îi favorizează pe cei care au seturi de gene care codifică factori imunitari avantajoși pentru combaterea microbului invadator[2]. Dar un factor-cheie este legat de protecția oferită de expunerea anterioară la virus sau bacterie sau la rudele lor apropiate.

Atunci când un copil suferă de o boală infecțioasă, majoritatea părinților care au trecut anterior prin aceasta sunt capabili să aibă grijă de el, deoarece sunt protejați împotriva unui al doilea episod. La baza acestei protecții stă răspunsul sporit atribuit memoriei imune a infecțiilor anterioare. Peter Panum, fiul unui chirurg militar danez, și-a dat seama de acest lucru când, în 1846, după terminarea studiilor de medicină, a fost trimis în Feroe, în Atlanticul de Nord, între Islanda și Scoția, pentru a investiga o epidemie violentă de rujeolă.3 În 1781, virusul extrem de infecțios și periculos pentru viață afectase întreaga populație și, într-adevăr, în 1846 toți cei 5 000 de locuitori s-au îmbolnăvit. Dar, spre uimirea sa, Panum a observat că toți cei nouăzeci și opt de supraviețuitori ai epidemiei anterioare erau rezistenți. Chiar și șaizeci și cinci de ani mai târziu, aceștia aveau o memorie imunitară suficientă pentru a respinge o a doua expunere, astfel încât supraviețuirea infecției a condus la o imunitate pe viață.

Cum funcționează memoria imună? În cazul unei infecții inițiale, dacă agentul patogen depășește barierele sistemului imunitar înnăscut, se

declanșează răspunsul imunitar adaptiv. Clonele de celule T și B specifice agentului patogen cresc în număr pentru a produce celule care lucrează împreună pentru a elimina infecția. Odată ce acest lucru este realizat, o a doua infecție ulterioară cu același agent patogen este mai rapid limitată. Până de curând, mecanismul prin care se instalează această memorie a primei infecții a fost neclar. Depinde de antigen, de anticorpi sau de celule care persistă în organism și, dacă da, unde? Persistența anticorpilor părea puțin probabilă, deoarece aceștia sunt proteine care supraviețuiesc doar o perioadă de câteva luni, cel puțin în sânge. Persistența antigenului pare și ea puțin probabilă acum, deși este greu de . Se poate concepe că organismul stochează undeva câte un din fiecare proteină cu care am fost infectați, dar căutările pentru această stocare biologică a antigenului s-au dovedit a fi zadarnice. Dovezile experimentale sunt mult mai favorabile menținerii memoriei de către o armată de rezervă de limfocite cu durată lungă de viață care persistă în măduva osoasă. De fiecare dată când avem o infecție sau suntem imunizați împotriva unei boli, o mică rezervă de celule T și B de memorie este pusă deoparte, în unele cazuri pentru toată viața. La o a doua expunere, aceste celule de memorie sunt curățate de praf și sunt stimulate să răspundă rapid, în loc să fie nevoie să pornească din nou răspunsul de la celulele T și B naive. Aceste celule de memorie specifice agenților patogeni sunt mai numeroase decât cele naive cu peste 100 la 1 și răspund în aproximativ patru zile, comparativ cu opt zile pentru un răspuns primar. Ele sunt activate mai ușor și au trecut deja prin procesul de rafinare a anticorpilor menționat în capitolul 6, astfel încât sunt pregătite și gata de acțiune.

Vaccinarea, prin oferirea experienței imunologice a infecției fără boală, exploatează memoria imunitară a expunerii anterioare pentru a oferi un răspuns rapid, îmbunătățit pentru a elimina infecția înainte ca aceasta să se instaleze. Acest miracol este realizat prin imunizarea persoanelor cu o imitație inofensivă, de obicei neinfecțioasă, a agentului patogen letal. Prima doză stimulează un răspuns primar, iar o a doua doză, de stimulare, are rolul de a amplifica acest răspuns, creând celule de memorie pentru un răspuns rapid la orice infecție viitoare.

Spre deosebire de celulele B și T, celulele ucigașe naturale nu au receptori rearanjabili. În schimb, fiecare celulă natural-killer exprimă câțiva receptori

fixi dintr-un panou disponibil. Lucrări recente arată că celulele ucigașe naturale cu un set de receptori fixi relevanți pentru un anumit virus se pot extinde și după infecție și pot rămâne în număr crescut ca o nouă formă de memorie imunologică[4].

Recenta pandemie Covid-19 ne reamintește că nu ar trebui să fie nevoie să exagerăm valoarea vaccinurilor. Acestea au dus la controlul sau multor boli infecțioase care pun viața în pericol și au salvat mai multe vieți decât orice altă procedură medicală. La urma urmei, prevenirea prin vaccinare este mai bună decât tratarea bolii, chiar și în cazurile în care este disponibil un tratament. Se preconizează că vaccinurile vor evita 69 de milioane de decese între 2000 și 2030 în țările cu venituri mici și medii[5].

Vaccinarea antivariolică

Cel mai mare triumf al vaccinării este eradicarea variolei, atribuită în general medicului englez din secolul al XVIII-lea Edward Jenner. Dar o formă tratament cunoscută sub numele de inoculare sau variolare a fost practicată cu multe secole mai devreme și, deși originile sale nu au fost stabilite, fost comună în Turcia timp de secole[6].

Ideea inoculării a fost introdusă în Boston, Massachusetts, la începutul secolului al XVIII-lea de către Cotton Mather, un preot local, într-o perioadă în care variola reprezenta 10% din totalul deceselor. Într-un act de apreciere creștină, enoriașii lui Mather i-au făcut "cadou" un sclav african pe nume Onesimus. Ei nu știau că Onesimus aducea daruri și mai mari. Când Mather l-a întrebat pe Onesimus dacă a avut vreodată variolă, acesta a răspuns: *da și nu*, și a continuat să explice că o cantitate mică de material de pe o crustă de variolă, atunci când este zgâriată pe piele, protejează împotriva bolii ulterioare. Atunci când HMS *Seahorse* a sosit la Boston transportând numeroase cazuri de variolă, amploarea contagiunii în oraș era atât de mare încât a trebuit să se raționalizeze timpul în care clopotele funerare sunau pentru fiecare deces. Mather a convins un medic, doctorul Zabdiel Boylston, să încerce inocularea, ceea ce a și făcut, protejând 287 de persoane. Cu toate acestea, șase au murit în urma procedurii, iar marii medici locali s-au opus acesteia. O grenadă a fost aruncată în casa lui Mather, într-un prim exemplu de protest împotriva inoculării. Unul dintre

opozanți, reverendul John Williams, l-a citat pe Iisus, care a spus: "Nu cei sănătoși au nevoie de doctor, ci cei bolnavi" (Matei 9:12), o afirmație reluată astăzi de unii anti-vaxxeri.

Variolația a fost adusă în Europa de strălucitoarea Lady Mary Wortley Montagu.7 Născută în aristocrația engleză, Lady Mary a devenit o călătoare boemă împreună cu soțul ei politician, care era ambasador britanic la Constantinopol. Scriitoare prolifică, în 1717, aceasta și-a expus într-o scrisoare observațiile cu privire la petrecerile turcești de inoculare, în cadrul cărora o femeie înțeleaptă sosește cu un ac și o coajă de nucă "plină cu materia celei mai bune varietăți de variolă". Calea de infecție, zgârierea deliberată a pielii pentru a introduce virusul viu al variolei, în comparație cu inhalarea și infecția respiratorie, ar fi putut explica succesul a ceea ce era cunoscut sub numele de "variolare". Fiul ei, în vârstă de trei ani, a fost primul englez care a fost vaccinat și nu a contractat niciodată boala.

În Anglia, entuziasmul lui Lady Mary pentru tehnica variolării a fost întâmpinat cu batjocură, la fel ca în Boston. La urma urmei, ce îi putea învăța o femeie pe distinșii medici bărbați despre o practică musulmană grosolană? Totuși, aceștia au început să ia aminte, după ce cel de-al doilea copil al ei a fost inoculat în prezența medicului regelui. La îndemnul lui George I, au fost organizate teste înainte ca acesta să le permită moștenitorilor regali să fie vaccinați. Mai întâi șase prizonieri, apoi unsprezece orfani au fost tratați în ceea ce trebuie să fie unul dintre primele teste clinice din lume și care, cu siguranță, nu ar îndeplini cerințele de aprobare etică din zilele noastre. S-a dovedit a fi un succes atât de mare încât, după ce au fost tratate cele două nepoate ale regelui (moștenitorii săi de sex masculin erau considerați prea prețioși), practica a devenit mai răspândită, deschizând ușa pentru utilizarea de către Jenner a virusului cowpox, mai benign, pentru vaccinare.

Povestea cunoscută este cea a tânărului Edward Jenner, ucenic al unui chirurg de la țară, care a auzit o lăptăreasă lăudându-se că tenul său deschis, cauzat de imunitatea sa la variolă, se datorează faptului că a avut o criză de variolă bovină. Ani mai târziu, în calitate de medic în Berkeley, Gloucestershire, Jenner a vaccinat un copil pe nume James Phipps cu puroi

de la o pustule de variolă pentru a testa teoria lăptăresei. Phipps și alți câțiva copii, inclusiv lui Jenner, care au fost vaccinați, au supraviețuit variolei.

Veridicitatea poveștii lui Jenner a fost pusă la îndoială de Dr. Arthur Boylston, de la Universitatea Leeds, într-un articol intitulat "Mitul lăptăresei".8 Versiunea sa este mai puțin romantică, dar are un iz de plauzibilitate. Boylston a studiat relatări, scrisori și note medicale de dinainte de anunțul lui Jenner din 1796. La acea vreme, mamele își inoculau copiii prin scărpinarea unui pic de puroi din rănile de variolă ale persoanelor bolnave pe copiii lor, procesul de variolare *à la* Mary Montague. Majoritatea copiilor, dar nu toți, supraviețuiau după un caz ușor de și erau imuni pentru tot restul vieții lor. Mulți erau dispuși să riște șansa de 1 la 50 de a contracta boala completă în schimbul unei protecții pe viață, deoarece boala în sine ucide 1 din 4 dintre cei infectați.

După cum a povestit Boylston, un medic de țară pe nume John Fewster obișnuia să se ofere să găzduiască oamenii în casa sa mare în timp ce aceștia se recuperau după variolație și după un caz de variolă, sperăm, ușor. Fewster a observat că supraviețuitorii variolei reacționau cu greu la variolație, în timp ce persoanele neexpuse anterior se alegeau cu o rană mare pe braț. Unii dintre fermierii tratați de Fewster au jurat că nu au avut niciodată variolă, iar unul dintre ei i-a spus: "Am avut în ultima vreme variolă într-o măsură violentă, dacă asta contează". După mai multe anchete în rândul comunităților de fermieri, Fewster și-a dat seama că expunerea la variola bovină oferă într-adevăr protecție împotriva variolei, mai mortală. Comunicarea acestei intuiții poate fi atribuită unei tradiții britanice care a supraviețuit până în zilele noastre, și anume întâlnirea la o bere în pub. O societate medicală informală de la Ship Inn era frecventată de doi frați, Ludlows. La una dintre aceste întâlniri, Fewster a transmis ideea că, după expunerea la variola bovină, fermierii nu mai aveau niciodată variolă. Era anul 1768 când, în calitate de tânăr ucenic al fraților Ludlow, Jenner trebuie să fi luat cunoștință de bârfă. Potrivit lui Boylston, când Jenner a crescut, a devenit cunoscut ca fiind un pic plictisitor din cauza obsesiei sale pentru intuiția lui Fewster, cu mult înainte de anunțul său oficial, zeci de ani mai târziu.

Vaccinarea provine din cuvântul latin pentru vacă, *vaccus.* Va mai trece un secol până când virusul variola va fi identificat, iar Jenner putea doar să-și imagineze cum ar putea funcționa vaccinarea. Acum știm că virusul variola provoacă o boală ușoară, iar imunitatea pe care o invocă protejează atât împotriva variolei, cât și împotriva variola, deoarece cei doi viruși au antigene similare. "În știință, meritul îi revine celui care convinge lumea, nu celui căruia i-a prima idee". Așa spunea geneticianul Francis Galton, care în acest caz, ca și în altele, ar fi trebuit să menționeze femeia, Lady Mary Wortley Montagu, sau poate chiar mai adecvat, femeile înțelepte din Constantinopol.

La 8 mai 1980, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a anunțat că planeta a scăpat de flagelul variolei, semnalând că nu mai este necesară vaccinarea copiilor împotriva acestei boli. Vaccinarea a fost 1, variola 0. Acest succes extraordinar cu variola se datorează în parte secvenței genetice a virusului care este relativ stabilă, ceea ce nu este întotdeauna cazul altor virusuri, cum ar fi HIV, care suferă mutații rapide. O altă caracteristică fortuită a variolei este că nu are rezervor animal și infectează numai oamenii, astfel încât, odată eradicată, nu are unde să se ascundă. Din fericire, variolei pe întreg globul nu a necesitat acoperirea completă a populației prin vaccinare în masă. Strategia adoptată,

vaccinarea inelară, poate fi comparată cu oprirea răspândirii unui incendiu de pădure prin arderea unei zone tampon, deoarece un incendiu nu poate supraviețui fără combustibili Prin crearea unui inel de imunitate al persoanelor vaccinate în jurul fiecărui focar de variolă, virusul rămâne gazde. Pentru aceasta, a fost necesar să se depisteze toate cazurile rămase în satele izolate din Africa și India și se vaccineze toate persoanele care au intrat în contact cu aceste persoane.

Persoanele născute după anii 1970 nu mai sunt vaccinate împotriva variolei. Acest lucru înseamnă că ei nu sunt protejați împotriva unui nou virus al variolei umane, în cazul în care ar apărea vreodată unul. De asemenea, cu toții suntem încă susceptibili la variola de vacă, care este extrem de rară acum că puține vaci mai sunt mulse manual, dar mai apare câte un caz ocazional. De exemplu, în 2018, un adolescent din Țara Galilor a contractat cowpox, deși boala nu mai fusese întâlnită anterior de

zece până la cincisprezece ani.10

Un nou focar de variolă ar fi devastator. Stocurile de virus rămase în laboratoare reprezintă un potențial motiv de îngrijorare în cazul în care acestea ar "scăpa" vreodată în comunitate. Oficial, au mai rămas doar două stocuri: unul la Centrul pentru controlul bolilor din Atlanta, SUA, și celălalt la Novosibirsk, Rusia. Foarte rar, eșantioane demult uitate de variola, virusul variolei, sunt descoperite spatele unui congelator dintr-un laborator și sunt transportate cu grijă la o instalație securizată pentru a fi distruse[11].

Ultima victimă cunoscută a variolei, Janet Parker, a fost un fotograf medical care, în 1978, a contractat virusul dintr-un laborator de virologie din aripa de est a Facultății de Medicină din Birmingham, Marea Britanie. Modul în care a intrat în contact cu virusul rămâne neclar[12]. De fapt, au două victime ale tragediei: Janet Parker însăși și profesorul Henry Bedson, șeful laboratorului de variolă, care a fost atât de tulburat încât și-a luat viața. În biletul său de adio scria: "Îmi pare rău că am pierdut încrederea pe care atât de mulți dintre prietenii și colegii mei au avut-o în mine și în munca mea". Întâmplător, am lucrat în departamentul de bacteriologie din aceeași aripă în timpul primei mele facultăți în 1967. Henry Bedson ne-a imunizat pe toți cei zece studenți cu vaccinia, un virus derivat folosit pentru vaccinul de succes împotriva variolei, înainte să se permită să efectuăm lucrări practice. Din păcate, se pare că - în calitate de lucrător auxiliar - Janet Parker nu a fost inclusă.

Vaccinuri antipolio

După ce flagelul variolei a fost eradicat, se încearcă să se facă același lucru și cu poliomielita. Cea mai gravă epidemie înregistrată a avut loc în 1952 în SUA, când aproximativ 1% dintre copiii infectați au dezvoltat paralizii, care au moartea unora dintre victime și cicatrici psihice și fizice altora. Spre deosebire de variolă, care trebuie transmisă de la o persoană la alta, virusul poliomielitei este contractat mai ușor, chiar și prin înot într-o piscină contaminată de o persoană infectată. În SUA, în anii 1950, exista o mare îngrijorare cu privire la copiii paralizați de această boală, care făcea ravagii în fiecare vară. Primul vaccin, produs de Jonas Salk în 1955, a fost realizat dintr-un virus mort injectat în piele. Cu toate acestea, virusul infectează mai

întâi suprafețele mucoase ale nasului, gâtului și intestinului, astfel încât s-a considerat preferabil un vaccin oral compus din virus viu, cu condiția ca acesta să nu fie degradat prin ingerare.

Vaccinul dezvoltat de Albert Sabin îndeplinea aceste criterii și avea avantajul că putea fi administrat prin simpla ingerare a unui cub de zahăr dozat cu virus viu, atenuat, cu alte cuvinte invalidat. În 1988, poliomielita era endemică în 125 de țări și, în ciuda eforturilor considerabile, este încă prezentă în Pakistan, Afganistan și Nigeria. Problema nu este doar tehnică - încrederea publică și politica joacă un rol important. În Nigeria, vaccinarea împotriva poliomielitei s-a blocat atunci când liderii religioși au răspândit zvonuri conform cărora vaccinurile erau contaminate cu agenți anti-fertilitate și cu virusul SIDA13 . Situația s-a înrăutățit atunci când unii copii au rămas paralizați ca urmare a unei tulpini de vaccin prost formulate, ceea ce a favorizat neîncrederea și uciderea persoanelor care administrau vaccinul de către extremiștii politici[14]. În 2020, poliomielita sălbatică a fost declarată oficial eradicată în Africa, unde provocase paralizia a 75 000 de copii în fiecare an. Aproximativ 1,8 milioane de cazuri de paralizie cauzată de poliomielită au fost prevenite în ultimii douăzeci și patru de ani prin vaccinare, dar există încă cazuri rare care rezultă din mutații ale tulpinii de virus din vaccin. Doar șase cazuri de poliomielită au fost raportate în 2021 de către OMS. O descoperire recentă a virusului poliomielitei în apele reziduale de la stația de epurare Beckton din Londra, în Regatul Unit, se crede că provine de la o persoană care a călătorit dintr-o țară în care încă se utilizează un virus viu pentru vaccinare, deoarece, din 2004, în Regatul Unit se utilizează doar un virus inactivat[15]. Acesta este un memento pentru a rămâne vigilenți și pentru a menține ratele de vaccinare a copiilor mici, care au scăzut.

Odată cu descoperirea modalităților de inactivare a microorganismelor, au urmat și alte vaccinuri. Impactul acestora asupra sănătății a fost atât de profund încât tindem să le luăm de bune. Înainte de introducerea unui vaccin împotriva difteriei în 1921, în SUA existau aproximativ 200 000 de cazuri de această boală anual. În mod similar, înainte de introducerea vaccinurilor împotriva poliomielitei în 1955, existau până la 60 000 de cazuri anual, iar înainte de introducerea vaccinurilor împotriva rujeolei în 1963, existau 800 000 de cazuri. La nivel mondial, în 2017, rujeola a ucis

încă peste 100 000 de persoane, în scădere de la peste 2 milioane în anul anterior introducerii vaccinului.

La mijlocul secolului al XX-lea, capacitatea de a proteja împotriva infecțiilor printr-o simplă injecție, împreună cu descoperirea antibioticelor, a alimentat optimismul că bolile infecțioase au fost cucerite. Difteria, tetanosul, tusea convulsivă (pertussis), febra galbenă, poliomielita, rujeola, oreionul și rubeola au fost controlate prin vaccinare - o realizare cu adevărat spectaculoasă pentru știința medicală. Dar alte infecții, inclusiv SIDA și gripa, rămân încăpățânate și refractare. De asemenea, agenții patogeni care au evoluat odată cu noi, oamenii, cum ar fi cei care cauzează tuberculoza și malaria, sau viruși precum citomegalovirusurile, par să fi dezvoltat în timp o *înțelegere cordială* cu sistemul nostru imunitar, ceea ce îi face să fie extrem de rezistenți la vaccinare16.

Gripa

Mulți dintre noi își iau o zi sau două libere de la serviciu din cauza unei "doze de gripă". Există cazuri ușoare de gripă, desigur, dar adesea confundăm simptomele cu cele ale unei răceli, care este cauzată de viruși total diferiți. Spre deosebire de o răceală, care poate fi un inconvenient supărător, gripa poate fi un ucigaș serios. Îmi amintesc foarte bine că, atunci când am fost infectat cu tulpina de gripă care circula în 1968, abia m-am putut târî din pat timp de o săptămână.

Două proteine ies din membrana virusului gripal: hemaglutinina (H) și neuraminidaza (N). Ambele sunt ținte potențiale pentru anticorpii neutralizanți. Problema este că există multe variante ale proteinelor H și N. În prezent, există cel puțin șaptesprezece tipuri H și nouă tipuri N. Aceste variante H și N se combină în diverse moduri în diferite tulpini de gripă, care sunt denumite în consecință: H1N1 dacă virusul are H1 și N1, și așa mai departe. Toate subtipurile H au fost găsite la păsări, care sunt principalele rezervoare naturale ale majorității virusurilor gripale. Virusul poate provoca infecții repetate, chiar dacă cineva a fost expus anterior și a produs anticorpi, în principal pentru că, întrucât suferă variații prin amestecarea tipurilor H și N, scapă recunoașterii.

Ocazional, o tulpină de virus gripal dintr-un rezervor animal, cum ar fi păsările sau porcii, ajunge la om, așa cum s-a întâmplat cu gripa aviară H5N1 și gripa porcină H1N1. Proteina H este esențială pentru ca virusul să se lege de celule, un proces care poate fi blocat de anticorpi, astfel încât variantele noi pe care anticorpii nu le recunosc au un avantaj. Atunci când o celulă este infectată cu două tulpini ale virusului, de exemplu una umană și una aviară, are loc o nouă combinație a tipurilor H și N, deoarece secvențele acestor antigene sunt amestecate prin "pick-and-mix", creând o tulpină radical nouă. Acest lucru poate fi deosebit de periculos dacă o tulpină umană dobândește un tip H aviar împotriva căruia nimeni nu a dezvoltat anticorpi. În acest caz, virusul s-ar putea răspândi necontrolat, putând deveni pandemic.

Cea mai devastatoare pandemie de gripă a fost în 1918-19, când 40-50 de milioane de oameni au murit din cauza tulpinii H1N1, cu o rată de mortalitate de 1 la 40 de cazuri. În anul 1957 a apărut tulpina H2N2, iar în 1968 H3N2. O tulpină H1N1 a reapărut în 1977, dar, din fericire, unele persoane aveau anticorpi utili de la tulpina care circula în anii 1930. În 2009, a apărut o nouă tulpină H1N1, provenită de la porcii din Mexic. Aceasta s-a răspândit la nivel mondial, dar, din fericire, a avut o rată de mortalitate mai mică de 1 la 5 000 de cazuri. În ultimii câțiva ani, o tulpină H5N1 foarte virulentă a provocat epidemii grave de gripă aviară la păsările de curte. Această tulpină s-a răspândit la multe alte specii, inclusiv la oameni. Are o rată de mortalitate extrem de ridicată, mai mare de 1 la 2, și câteva sute de oameni au murit din cauza acestui virus. Din fericire, transmiterea de la om la om a fost rară până în prezent, dar dacă dobândește această capacitate, virusul ar putea fi extrem de periculos.

Vaccinul standard, elementul principal al campaniilor anuale din Regatul Unit de mulți ani, cuprinde două varietăți de gripă "A", cele mai comune tulpini. Una se bazează pe cea mai recentă versiune a liniei H1N1, care circulă de la pandemia din 2009, iar cealaltă pe H3N2, care există de mult mai mult timp. Soiurile reale alese pentru vaccin în fiecare an se bazează pe supravegherea globală pentru a determina care sunt susceptibile de a fi cele mai răspândite în timpul sezonului gripal, deoarece virusurile se îndepărtează în mod constant de cele originale. Deciziile trebuie luate în avans, pentru a ține seama de decalajul în producția de vaccinuri, astfel

încât eșecul de a prezice cu exactitate tulpina care va circula cu șase luni înainte poate avea ca rezultat un stoc de zeci de milioane de doze cu utilizare limitată; este ca și cum ai încerca să prezici vremea cu săptămâni în avans. O a treia componentă a vaccinului se bazează pe cea mai răspândită tulpină de gripă B care circulă în prezent, așa-numita tulpină B - foarte diferită din punct de vedere antigenic de tulpinile A, dar capabilă în continuare să provoace boli foarte grave. De asemenea, compoziția tulpinilor de gripă B poate devia și, în ultimii ani, au circulat două linii antigenice diferite de gripă B. Prin urmare, companiile au început să producă vaccinuri quadrivalente care conțin două tulpini B diferite, precum și tulpini A.

Utilizarea moleculelor de ARN mesager (ARNm) care codifică proteinele virale pentru a produce un vaccin împotriva Covid-19 a reprezentat o schimbare radicală, iar această abordare este acum exploatată pentru gripă. Un vaccin "universal" cu ARNm împotriva a douăzeci de subtipuri cunoscute de gripă A și B pare să funcționeze, până în prezent, la șoareci și dihori experimentali, prin inducerea de anticorpi împotriva antigenelor gripale pentru toate cele douăzeci de tulpini17 .

În cazul unor infecții precum rujeola, odată ce o persoană a fost expusă la virus și s-a produs o cantitate sănătoasă de anticorpi, orice infecții viitoare sunt tratate bazându-se pe celulele memoriei, în loc să se înceapă cu un set complet nou de celule B naive. La fel ca în cazul gripei, celulele memorie limitează răspunsurile la epitopi comuni tulpinii infectante și tulpinii originale. Dar, după cum se menționează în capitolul 10, virusul gripal poate exploata un călcâi al lui Ahile în răspunsul anticorpilor, cunoscut sub numele poetic de *păcatul antigenic original*[18]. În ansamblu, gripa reprezintă o provocare formidabilă pentru încercările noastre de a îmblânzi virusul, iar o tulpină extrem de letală ar putea fi cataclismică pentru sănătatea și economia noastră. Noul coronavirus, SARS-CoV-2, ne-a învățat că banii cheltuiți pentru pregătirea împotriva unei pandemii sunt mai mult decât profitabili. În mod ironic, se poate spune că, prin concentrarea eforturi asupra gripei, am neglijat să ne concentrăm asupra altor virusuri, cum ar fi SARS. O pandemie globală iminentă provocată de "Boala X" a fost semnalată de OMS în 2018, într-un raport publicat cu doar câteva luni înainte ca Covid-19 să lovească. S-a temut că Boala X ar putea fi o tulpină

de gripă cu aceleași consecințe devastatoare ca gripa de acum un secol. Un raport CNN a propus că: "Cea mare se apropie și va fi o pandemie de gripă".19 Foarte prevăzător, ați putea spune, numai că nu a fost vorba de gripă, ci de Covid-19.

Alte forme de vaccinare

Majoritatea vaccinurilor au fost făcute în ignoranță și dezvoltate prin încercări și erori, iar acum suntem poziție mai bună pentru a dezvolta noi. Jenner și contemporanii săi habar nu aveau cum miracolul raclei din leziunile de variolă - la vremea respectivă un pic de magie - a protejat împotriva flagelului mortal al variolei. Și până acum un deceniu, metodele noastre de vaccinare au rămas în principiu puțin diferite de cele ale lui Jenner. Acum știm în detaliu cum injectarea unei picături minuscule de lichid limpede stârnește chemarea la arme a legiunilor frenetice de celule sânge și limfă, dintre care câteva rămân , antrenate pentru o invazie mai periculoasă în viitor. Chiar dacă suntem mai înțelepți decât Jenner, vaccinurile reușite au fost făcute doar pentru o serie de organisme infecțioase[20], iar altele rămân o provocare.

Vaccinurile vii sunt compuse din tulpini mutante sau slăbite ale organismului normal. Un avantaj al vaccinurilor virale vii este că sunt necesare doar doze mici, deoarece virusurile se replică odată ce pătrund în țesut. Un al doilea tip principal de vaccin include proteine care au fost inactivate, împreună cu un adjuvant. Mai frecvent, fragmente ale virusului, obținute prin inginerie genetică, sunt utilizate pentru a induce un răspuns, dar nu se pot asambla într-o structură de replicare. Vaccinurile împotriva virusului hepatitei B (HBV) sau a virusului papiloma (HPV) sunt fabricate în acest mod. Acestea ar trebui să fie sigure, deoarece nu sunt infecțioase, dar dezavantajul este că sunt în general mai puțin eficiente și pot necesita injectarea de mai multe ori, împreună cu un adjuvant puternic, pentru a induce o imunitate durabilă.

Vaccinurile cu ARN mesager, care și-au dovedit utilitatea în timpul pandemiei Covid-19, reprezintă o abordare complet nouă a vaccinării. Aceste vaccinuri conțin particule formate din lipide care încorporează molecule de ARNm care codifică un antigen proteic din virus. La injectare,

aceste particule pătrund în celule, unde dirijează producerea antigenului, împotriva căruia sistemul imunitar declanșează un răspuns. Un truc inteligent al vaccinurilor cu ARNm constă în includerea în ARNm a unei secvențe care permite replicarea acestuia de către o enzimă din celulă pentru a produce mai multe copii.21 În plus, pe măsură ce apar variante ale virusului, acestea pot fi secvențiate rapid, iar noile antigene pot fi încorporate în vaccinuri. Este remarcabil faptul că primele vaccinuri Covid-19 au fost dezvoltate, testate și aprobate în mai puțin de un an, în loc de cei zece până la treizeci de ani necesari în mod tradițional pentru producerea unui nou vaccin. Acest lucru s-a întâmplat în pofida cerinței stricte de efectuare a unor teste de siguranță amănunțite înainte de introducerea în rândul populației generale.

Multe vaccinuri necesită două doze, o doză primară urmată de o doză de rapel cu același antigen, pentru a stimula un răspuns de memorie eficient și, pe măsură ce imunitatea scade, pot fi necesare doze de rapel suplimentare. Unii dintre noi au repulsie față de ace și există o alternativă sub forma așa-numitului pistol de gene, care livrează ADN sau proteine acoperite cu particule de metal greu prin piele, un proces cunoscut sub denumirea de *biolistică*. Într-o altă variantă, plasturele cutanate cu microaeruri încorporează vaccinuri acoperite cu vârfuri minuscule fabricate din zaharuri care pot pătrunde și se pot descompune în piele.

De ce unele vaccinuri, cum ar vaccinul împotriva rujeolei, protejează toată viața, iar altele, inclusiv cele împotriva gripei și SARS-CoV-2, doar câteva luni? Răspunsul scurt este că nu știm. După cum s-a menționat deja, unii viruși gripa sau HIV suferă mutații rapide, astfel încât scapă recunoașterii, dar și protecția datorată vaccinurilor împotriva unor agenți patogeni mai stabili scade în mod misterios în timp.

Controverse privind vaccinurile

Deși vaccinarea este de departe cea mai eficientă intervenție medicală concepută vreodată, există în continuare un curent de îngrijorare publică exprimată de unii, dintre care cei mai vocali sunt cei denumiți în mod obișnuit anti-vaxxiști[22] Unele temeri sunt perfect legitime. La urma urmei, spre deosebire de multe medicamente, vaccinurile sunt administrate unor

persoane altfel sănătoase, adesea copii și, spre deosebire de medicamente, nu există niciun beneficiu imediat. În cazul tuturor intervențiilor, inclusiv al tuturor vaccinurilor moderne, riscul nu este zero, iar atunci când apar potențiale probleme de siguranță, acestea trebuie, bineînțeles, să fie investigate rapid și în detaliu. Cu toate acestea, standardele stabilite pentru vaccinuri sunt mult mai ridicate decât cele pentru medicamente, iar reacțiile adverse la vaccinurile comune sunt extrem de rare.

Fiecare părinte se confruntă cu aceste considerente, iar majoritatea dintre noi nu suntem buni la evaluarea riscurilor, chiar dacă beneficiile pot depăși cu mult, cu mult riscurile. Cei mai mulți acceptă riscul minuscul al unui efect secundar atunci văd și apreciază devastarea bolii în sine. Cu toate acestea, atunci când boala se diminuează în rândul populației, pe măsură ce tot mai mulți oameni sunt vaccinați, tindem să devenim mulțumiți. Percepția publică a riscului este adesea irațională - tindem să supraestimăm șansa de a suferi un eveniment rar, cum ar fi mușcătura de șarpe, și să subestimăm alte evenimente adverse care sunt mult mai probabile, cum ar fi un accident rutier sau o înțepătură de albină. De fapt, în Marea Britanie, înțepăturile de albine ucid mai mulți oameni decât teroriștii și, în SUA, cauzează de zece ori mai multe decese decât mușcăturile de șarpe, însă înțepăturile de albine nu fac prima pagină

a ziarelor.

Este posibil să fii egoist și să înșeli sistemul. Dacă un număr suficient de persoane au fost vaccinate, odată ce imunitatea de grup este atinsă, ați putea renunța la vaccinare, bucurându-vă în același timp de beneficiile spiritului comunitar al celorlalți - "treeloading" de vaccinare. Pe măsură ce incidența unei boli scade ca urmare a vaccinării, scade și riscul de a o contracta. Riscul potențial infim al vaccinului pentru persoane rămâne același, dar importanța relativă a bolii este redusă în comparație cu efectele adverse percepute ale vaccinului. Părinții ar putea argumenta: de ce să își asume riscul de a-și vaccina copilul, indiferent cât de mic ar fi acest risc, într-o populație cu o incidență scăzută a bolii? Această strategie se poate întoarce împotriva sa dacă rata de vaccinare devine prea scăzută, așa cum se întâmplă uneori în cazul rujeolei.

Un studiu controlat efectuat în SUA a sugerat că sublinierea nevaccinării poate fi contraproductivă. Împărțiți în grupuri, părinții au primit informații cu privire la bolilor prevenite prin vaccinul combinat ROR împotriva rujeolei, oreionului și rubeolei și li s-au arătat imagini ale bolii la copii sau li s-a spus o poveste dramatică despre moartea unui copil de rujeolă. Niciuna dintre aceste intervenții nu a schimbat foarte mult opiniile. În mod alarmant, opiniile grupului de persoane sceptice cu privire la beneficiile vaccinării au devenit mai polarizate. Unele țări au optat pentru vaccinarea obligatorie, dar există o linie fină între libertatea individuală și beneficiul public.

Anti-vaccinatorii înverșunați pot reprezenta mai puțin de 2% din cei care refuză vaccinarea. Obiecțiile lor variază. Unii sunt pur și simplu împotriva oricărei măsuri obligatorii. Un grup mult mai mare, cei care *se feresc de vaccinare,* sunt îngrijorați de siguranță, dar pot fi convinși dacă medicul le prezintă informații clare. O altă minoritate semnificativă este cea a nevaccinatorilor accidentali, care, din orice motiv, nu reușesc să-și ducă copilul la clinică sau pur și simplu uită. Unii declinatori spun că nu le place ideea de a avea o proteină străină în corpul lor. Darde fapt, o infecție virală ar duce la punerea în circulație a unui nivel mult mai ridicat de mai multe proteine diferite.

Îngrijorările sunt adesea aduse în atenția publicului de rapoartele o boală rară de cauză necunoscută la câteva zile sau săptămâni după unui vaccin. Afecțiunile rare sunt, în mod paradoxal, oarecum comune, în sensul că există atât de multe afecțiuni diferite. Dacă fiecare afecțiune apare la 1 din 100 000 de persoane din populație, luând 1 milion de persoane vaccinate, v-ați aștepta să găsiți 10 cazuri.

Bine-cunoscuta controversă legată de vaccin, declanșată de Andrew Wakefield, a dus la o scădere utilizării vaccinului ROR în Regatul Unit și la o reapariție a rujeolei și a deceselor legate de rujeolă după o pauză de paisprezece ani.23 Epidemiile continuă să apară în Europa și America. Argumentele în favoarea alternativelor la ROR pot părea rezonabile pentru un părinte. De exemplu, de ce să nu se facă trei vaccinări separate sau să se amâne vaccinarea până când copiii sunt mai mari, pentru a evita "supraîncărcarea" sistemului imunitar? Nu există nicio dovadă științifică

care să susțină vreun avantaj al acestor strategii; în schimb, unele dezavantaje sunt evidente, deoarece participarea la imunizările separate împotriva rujeolei, oreionului și rubeolei scade din cauza sarcinii pe care o reprezintă pentru părinți și pentru autoritățile sanitare gestionarea a trei separate la clinică.

Alte motive complexe de respingere a dovezilor științifice privind siguranța vaccinurilor includ neîncrederea în industria farmaceutică, mediul științific și experți în general. Alții resping vaccinarea ca fiind nenaturală și acceptă că este mai bine pentru copil să experimenteze boala, o strategie de lux în societățile moderne în care bolile infecțioase la tineri sunt rare. În ciuda tuturor frustrărilor pe care le implică convingerea celor care nu sunt de acord cu valoarea vaccinurilor, se consideră că o abordare voluntară, care să ofere informații clare în mai multe limbi și sprijin în materie de sănătate publică pentru a face programările disponibile la ore convenabile, este preferabilă unei politici de vaccinare obligatorie.

În 2009, adolescenta Natalie Morton s-a prăbușit și a murit la școală la scurt timp după ce a primit vaccinul împotriva papilomavirusului uman. Această tragedie a fost relatată în mod senzațional de unele ziare, stârnind temeri cu privire la vaccinul HPV care fusese administrat în siguranță la peste un milion de fete. De fapt, moartea lui Natalie a fost o coincidență, fără legătură cu vaccinul, deoarece o examinare post-mortem a arătat că a murit din cauza unei tumori mari la inimă și plămâni.24 La trei luni după aceea, sora ei a anunțat că va fi vaccinată pentru a demonstra că vaccinul nu este responsabil. Joni Mitchell și Neil Young și-au retras muzica de pe serviciul de streaming Spotify în semn de protest față de sprijinul acordat de acesta dezinformării privind vaccinarea. Ei cunosc valoarea vaccinurilor, deoarece ambii au suferit de poliomielită în copilărie. Înainte de a fi eradicată, poliomielita paraliza o mie de copii pe zi, o cifră redusă acum la mai puțin de zece pe an datorită imunizării [1].

Probleme rare cu vaccinurile

În ciuda succesului copleșitor și a siguranței vaccinurilor, ar fi neglijabil să nu menționăm eșecul ocazional, datorat în mare parte erorii umane. Aceasta a ruinat cariera unuia dintre pionierii vaccinării, Waldemar Haffkine, care a

dezvoltat vaccinuri eficiente împotriva holerei și ciumei[25]. Vaccinul său împotriva ciumei bubonice a salvat sute de mii de vieți în India, ceea ce i-a adus titlul de cavaler din partea reginei Victoria în 1901. Un an mai târziu, a lovit dezastrul. Nouăsprezece persoane din satul Mulkowel din Punjab au murit de tetanos din cauza unui lot suspect de vaccin, iar încrederea publică a fost zdruncinată. S-a dovedit că o sticlă de vaccin a fost contaminată cu bacteria tetanosului. În ciuda dosarului său de excepție și a dedicării sale pentru salvarea vieților celor săraci, Haffkine a fost suspendat din funcție. Doi ani mai târziu, ciuma a ucis peste 1 milion de oameni, iar vaccinul lui Haffkine a salvat nenumărate vieți, dar el se afla la Londra, în dizgrație, pentru a nu-și mai reveni niciodată pe deplin ca om de știință.

Într-un alt caz, șaptezeci și doi de copii au murit atunci când, din cauza unei erori, 250 de copii în vârstă de zece ani au fost inoculați cu *Mycobacterium tuberculos^* în loc de tulpina atenuată de laborator, *Mycobacterium bovis*. Iar în America, 120 000 de copii au fost vaccinați cu poliovirus care nu fusese inactivat corespunzător. Mulți dintre ei au dezvoltat simptome pe termen scurt asemănătoare poliomielitei, dar 164 au rămas paralizați și 10 au murit, distrugând încrederea publică în vaccin.

Producția vaccinurilor este costisitoare. Orice companie care trebuie să țină cont de acționari trebuie să echilibreze randamentele financiare cu cheltuielile sale. În mod remarcabil, atunci când AstraZeneca s-a asociat cu Universitatea Oxford pentru a produce vaccinul Covid-19, acest lucru s-a făcut fără lucrativ. Cu toate acestea, în majoritatea cazurilor, companiile farmaceutice fac calcule financiare dificile înainte de a se gândi la dezvoltarea unui vaccin. Un vaccin împotriva malariei poate salva multe vieți, dar, dacă săracii din Africa nu își permit să plătească pentru el, atunci poate că un vaccin împotriva cancerului de prostată, vândut bătrânilor bogați, este o propunere comercială mai atractivă. Valoarea acestor vaccinuri este evidentă, deoarece se estimează că, de-a lungul istoriei, malaria a fost responsabilă de până la 5 % din totalul deceselor, mai ales în rândul copiilor, și continuă să ucidă 500 000 de persoane pe an, mai ales în Africa.

Pe lângă provocările tehnice formidabile implicate de producerea vaccinurilor, companiile farmaceutice și guvernele trebuie să ia în

considerare problemele logistice și sociologice ale producerii și distribuirii acestora. Vaccinurile împotriva holerei sunt disponibile de peste treizeci de ani și, cu toate acestea, există încă milioane de decese cauzate de această boală. Dar când a apărut un focar în Haiti în 2010, SUA au început să se alarmeze. Luând în considerare livrarea și stabilitatea, ne dăm seama că ar trebui să producem vaccinuri acolo unde este cea mai mare nevoie de ele. Africa, un continent cu 1,2 miliarde de oameni, produce doar 1% din vaccinurile pe care le administrează.

În concluzie, eliminarea variolei prin vaccinare este cu siguranță una dintre cele mai mari realizări ale omenirii, iar progresele înregistrate în crearea rapidă de vaccinuri noi sunt de bun augur pentru viitor, după cum o demonstrează cele 14,4 milioane de decese evitate la nivel mondial în primul an de vaccinare cu Covid-19.27 Un lucru bun care a reieșit din pandemia Covid-19 a fost faptul că a stimulat dezvoltarea de noi tehnologii de vaccinare.

* Termenii "vaccinare", "inoculare" și "imunizare" tind să fie utilizați în mod interschimbabil, dar în mod strict: vaccinarea înseamnă acțiunea de a administra un vaccin; inocularea înseamnă implantarea unui virus (în general modificat, inofensiv) într-o persoană pentru a stimula un răspuns; iar imunizarea înseamnă imunizarea unei persoane la un anumit organism. Termenul "variolație" a fost utilizat cu referire la variolă, când inițial se preleva material (virusul variola) de la un pacient pentru a produce (sperăm) o infecție ușoară, dar protectoare.

* Din "Ozymandias" de Percy Bysshe Shelley.

1

https://www.gatesfoundation.org

Trădători

Cancerul

Cancerul apare atunci când celulele devin anormale, cresc necontrolat și uneori se răspândesc la alte țesuturi. Sistemul imunitar întâmpină dificultăți în tratarea cancerelor deoarece tumorile provin din propriile noastre țesuturi, astfel încât anticorpii sau celulele T nu prea au ce să recunoască ca fiind străin. Cu toate acestea, noi cercetări interesante au scos la iveală tratamente care valorifică puterea și specificitatea imunității pentru a ataca malignitatea.

În 2004, Sharyn MacKay, mamă a patru copii din comitatul Down din Irlanda de Nord, a crezut că are apendicită.1 După ce i-au făcut o tomografie, medicii au descoperit că avea o tumoare canceroasă pe rinichi, care a fost îndepărtată prin operație. O mostră de țesut a fost trimisă la un laborator din Glasgow, apoi la Londra și în cele din urmă la Harvard, unde specialiștii au diagnosticat un tip extrem de rar de tumoare, carcinomul cu celule fusiforme, care se găsește de obicei în oase. Cancerul s-a răspândit la plămânii lui Sharyn și i s-a dat aproximativ un an de trăit. O nouă intervenție chirurgicală nu era o opțiune, iar singurul tratament disponibil, chimioterapia, i-ar fi putut oferi în cel mai bun caz doar câteva săptămâni în plus. Deși era devastată, fiind o creștină devotată, Sharyn credea că boala ei era crucea ei de purtat, singura consolare fiind recompensele pe care le putea aștepta în cer. Cu toate acestea, ea nu a renunțat la speranța unei vindecări. La următoarea vizită la consultantul ei, când a observat dosarul bombat de pe biroul acestuia, a întrebat: "Voi muri?" și a fost uimită când el i-a răspuns "Nu". Ultimele tomografii au arătat că tumoarea dispăruse complet și inexplicabil, spre uimirea radiografilor care știau că acest lucru nu se putea datora nimic ceea ce făcuseră experții medicali. În timp ce Sharyn MacKay credea că rugăciunile ei au fost ascultate, profesia medicală a considerat că sistemul ei imunitar a fost cheia distrugerii tumorii, deoarece numai el avea puterea și specificitatea necesare.

Acesta nu este singurul raport de remisie spontană a cancerelor. Câțiva foști pacienți norocoși atestă apartenența la exclusivistul "Miracle Survivors Club". Este posibil ca alte tipuri de cancer să dispară înainte de a depistate, deoarece sistemul nostru imunitar are grijă de ele?2

La fiecare patru minute, cineva din Marea Britanie moare de cancer. Când eram copil, cancerul era menționat doar pe un ton tăcut, conspirativ, în timp ce vecinii se strângeau sub un stâlp de iluminat pentru a se interesa de un unchi, de obicei un fumător înrăit, care nu avea șanse să iasă viu din spital. O creștere insidioasă din interiorul corpului era ceva ce medicii nu puteau trata cu o pastilă. De obicei, aceasta semnala o condamnare la moarte lentă, punctată de tratamente ineficiente, îndurate din sentimentul că a face ceva dureros era mai bine decât a nu face nimic.

Războiul îndelungat împotriva cancerului a condus la o mai bună înțelegere

La 23 decembrie 1971, președintele Richard Nixon a declarat război cancerului. Spațiul fusese cucerit, deci cancerul nu putea fi atât de dificil, nu-i așa? Guvernelor le este mai ușor să înfrunte un inamic recunoscut ca fiind străin decât o armată secretă de renegați, trădători care trădează organizația, iar cancerul face parte din această ultimă tabără. Cancerul apare dacă propriile noastre celule continuă să se dividă atunci când nu ar trebui și scapă de sub control. Pentru o lungă perioadă de timp, războiul împotriva cancerului a fost unul de uzură. Tumorile accesibile erau tratate prin intervenție chirurgicală, în caz contrar opțiunile principale fiind radioterapia și chimioterapia, instrumente contondente. Aceste proceduri distructive încercau să identifice și să ucidă celulele canceroase, cruțând în același timp țesuturile normale. Tratamentul câtorva tipuri de cancer s-a îmbunătățit, în special în cazul unor leucemii și limfoame infantile (tumori ale albe), însă multe tipuri comune de cancer solid au rămas încăpățânate să reziste. Oamenii de știință au recurs colectarea de informații despre cum și de ce se formează cancerul, pentru a încerca să dezvolte tratamente raționale. Înarmați cu aceste cunoștințe, s-au făcut progrese constante în ultima jumătate de secol. În prezent, unele tipuri de cancer pot fi vindecate, iar altele pot fi gestionate, chiar multe dintre ele rămân încăpățânate și agresive. Acum, că perspectivele s-au îmbunătățit, putem vorbi mai deschis

despre cancer, iar organizațiile caritabile care finanțează cercetarea în domeniul cancerului îndrăznesc să vorbească despre vindecări sau, cel puțin, despre supraviețuirea timp de ani de zile fără disconfort. Există încă un drum lung de parcurs, dar un motiv important al optimismului este legat de puterea tehnicilor care folosesc sistemul imunitar pentru a ataca tumoarea.

Pe măsură ce am aflat mai multe despre modul în care celulele noastre devin canceroase, cercetătorii și-au dat seama că îmblânzirea lor va necesita multă ingeniozitate. De obicei, creșterea și diviziunea celulară sunt strict controlate. La microscop, celulele normale care cresc pe o suprafață de plastic formează un model regulat, cu un strat grosime, de structuri ordonate care arată ca niște ouă prăjite: un nucleu înconjurat de citoplasmă. Odată devenite canceroase, acestea își pierd controlul și se înghesuie unele peste altele într-o învălmășeală urâtă.

Majoritatea celulelor normale sunt programate să se oprească din diviziune la un anumit moment. În anii 1950, un anatomist din Philadelphia, Leonard Hayflick, a descoperit că celulele umane normale cresc în laborator doar pentru un anumit număr de diviziuni* înainte de a se opri, devenind astfel *senescente*, însă celulele tumorale scapă de această limită și devin nemuritoare. Acest potențial limitat de diviziune este parțial controlat de structurile lungi de la capetele cromozomilor. La fiecare diviziune celulară, aceste structuri, numite telomeri, devin mai scurte. În acest fel, lungimea telomerilor indică de câte ori s-a divizat celula. Atunci când telomerii devin foarte scurți, celula nu se mai divizează. La spermatozoizi, ovule și celule stem, care trebuie să se dividă la nesfârșit, o enzimă numită telomerază restabilește telomerilor după fiecare diviziune celulară. Unele mutații din cancer determină, de asemenea, prezența telomerazei în celule unde nu ar trebui să fie, ajutându-le să scape de limita lui Hayflick și să devină nemuritoare.

Pe măsură ce un organism se dezvoltă dintr-un ou fertilizat, multe gene dirijează în mod miraculos multiplicarea celulelor prin procesul de diviziune celulară, urmat de specializarea pentru a îndeplini sarcini specifice în diferite țesuturi. Odată ce organismul este complet format, cea mai mare parte a diviziunii celulare se oprește, rămânând doar celulele stem

din fiecare țesut care continuă să se dividă, să deservească, să înlocuiască și să repare. Diviziunea celulară este controlată minuțios de o serie de puncte de control molecular care se asigură că totul este în regulă înainte ca replicarea să poată continua. Toate genele corupte sunt reparate sau celulele care conțin sunt eliminate prin procesul de sinucidere celulară numit apoptoză, menționat în capitolul 4. O celulă canceroasă este una din câteva cvadrilioane care păcălește toate controalele de calitate, refuză să se culce și să moară și continuă să se dividă.

Pentru ca o celulă să scape de aceste controale și să devină malignă, de obicei trebuie să acumuleze mutații în mai multe gene care reglează creșterea. Genele noastre sunt codificate în molecule lungi și elicoidale de ADN, formate din două fire care se împerechează datorită interacțiunilor dintre perechile de baze complementare. Fiecare celulă umană conține 3 miliarde de perechi de baze de ADN, care ar avea 2 metri lungime dacă ar putea fi . Tot acest ADN este strâns încolăcit în cromozomi și ambalat în nucleul unei celule cu un diametru de doar o sutime de milimetru. În acest spațiu îngust, celula trebuie să facă o copie exactă a ADN-ului său, un Xerox fidel a 3 miliarde de litere, de fiecare dată când se divide. Nu este surprinzător faptul că apar erori. Pe măsură ce îmbătrânim, crește șansa ca o celulă să acumuleze erori în genele care controlează diviziunea și creșterea, ceea ce ajută la explicarea faptului că majoritatea cancerelor apar la persoanele în vârstă.

Mutațiile canceroase tind să apară în gene de două tipuri opuse: cele care determină diviziunea celulelor și cele le opresc. Primul set sunt *oncogenele*, care codifică proteine care determină creșterea și diviziunea celulelor. Acestea includ receptorii pentru factorii de creștere sau pentru proteinele care determină activarea altor gene. Al doilea set sunt *genele supresoare de tumori*, a căror sarcină este de a preveni creșterea nedorită. Cea mai cunoscută genă supresoare codifică o proteină numită p53, care, în mod normal, direcționează celula spre moarte prin apoptoză dacă ADN-ul său este grav deteriorat. Secvențierea ADN-ului din multe tumori arată că genele supresoare precum cea care codifică p53 sunt adesea mutante. Formele mutante nu mai determină celulele deteriorate să moară, ci le permit să se înmulțească necontrolat. Mutațiile care duc la apariția cancerului tind fie să stimuleze activitatea oncogenelor, fie să inactiveze

genele supresoare de tumori. Odată ce o mutație permite unei celule să pornească pe calea unei diviziuni necontrolate, în timp, o parte din descendenții săi vor căpăta alte mutații avantajoase pentru cancer. În cele din urmă, eliberate de orice constrângere, celulele canceroase se răspândesc în tot organismul printr-un proces numit metastază.

Unele mutații sunt moștenite de la părinți, altele sunt dobândite. Radiațiile sunt una dintre cauzele mutațiilor ADN, dar celulele au modalități complexe de reparare a acestui tip de daune și marea majoritate a mutațiilor sunt eliminate. Paradoxal însă, radiațiile sunt adesea utilizate în tratamentul cancerului. Este deosebit de distructivă pentru celulele în creștere activă, dar radiațiile activează și sistemul imunitar, ceea ce poate explica efectul benefic al acestei terapii pentru cancer. Anumite substanțe chimice pot provoca, de asemenea, mutații ale ADN-ului. Bruce Ames și echipa sa din California au conceput un test, testul Ames, de testare a substanțelor în funcție de proprietățile lor mutagene, cancerigene, care se bazează pe o tulpină specială a bacteriei *Salmonella typhimurium*, modificată pentru a răspunde la mutageni într-un mod ușor de monitorizat.3 În mod uimitor, testul a arătat că multe alimente comune, inclusiv unele legume naturale, conțin substanțe mutagene. Din fericire, celulele noastre dispun de sisteme robuste pentru a repara aceste leziuni ale ADN-ului sau pentru a se sinucide dacă aceste sisteme eșuează. Cu excepția cazului în care suntem ghinioniști, cele 30 de trilioane de celule ale noastre nu sunt afectate de majoritatea insultelor chimice și fizice. Inevitabil însă, de-a lungul vieții, unele mutații nereparate persistă, iar altele pot fi induse de alte agenții, cum ar virușii.

Sistemul nostru imunitar ne protejează împotriva cancerului?

Am sugerat deja că sistemul nostru imunitar are puterea de a detecta alterările din celulele rătăcitoare, dar rămâne controversat dacă ne apără zi de zi împotriva acestui rezultat. O lucrare influentă din 2000, intitulată "Semnele distinctive ale cancerului", a rezumat un secol de învățare despre modul în care celulele canceroase eludează controalele normale, împărțite în șase categorii, după cum urmează (cu interpretarea în paranteze):[4]

1. Acestea mențin stimularea prin factori de creștere (pedala de accelerație este).

2. Ele sunt insensibile la semnalele anti-creștere (frânele nu funcționează).

3. Ele evită apoptoza (rezistă cu încăpățânare eutanasiei).

4. Continuă să se dividă (nu se pot opri din a face copii).

5. Ei sechestrează o sursă de sânge (falsifică contorul).

6. Ele metastazează (migrează și colonizează).

Spre consternarea imunologilor, nu se făcea nicio referire la celulele canceroase care scapă imunității. O actualizare realizată un deceniu mai târziu a adăugat, aproape cu rea-credință, unele *semne distinctive emergente,* care includeau acum *evitarea distrugerii imunitare,* cu mențiunea că rolul jucat de sistemul imunitar în eradicarea formării sau progresiei tumorilor rămâne o nerezolvată5.

Până în prezent, importanța imunității în eliminarea cancerului rămâne discutabilă. Pe de o parte, detractorii subliniază faptul că majoritatea pacienților transplantați care iau medicamente imunosupresoare nu prezintă un risc mai mare de cancer[6]. Pe de altă parte, susținătorii declară că acești pacienți au încă o anumită imunitate funcțională - sunt capabili să monitorizeze și să elimine orice celulă canceroasă în dezvoltare, iar cele care scapă sunt o mică minoritate. La urma urmei, sistemul imunitar este poziționat pentru a controla creșterea celulelor, așa cum face atât de bine în rănilor. Macrofagele pot chiar să repare vasele de sânge sparte, dar după ce rana este vindecată, diviziunea celulară se oprește în mod normal.[7]În anumite privințe, tumorile pot fi considerate ca răni care nu se vindecă.[8]

Dacă sistemul imunitar cercetează organismul în căutarea celulelor canceroase, trebuie să aibă o modalitate de a recunoaște celulele tumorale ca fiind diferite de cele normale. Cum ar putea acestea să difere în așa fel încât sistemul imunitar să le recunoască și să le elimine?

În primul rând, celulele tumorale pot exprima anumite molecule, așa-numitele *antigene specifice tumorii*. Un mod în care pot apărea antigenele specifice tumorilor este prin modificarea proteinelor lor. De exemplu, în

drumul lor către suprafața celulei, moleculele de zahăr se atașează într-un proces numit glicozilare. Deoarece celulelor tumorale diferă de cel al omologilor lor normali, proteinele emergente adună uneori modificări ale acestor zaharuri. Dacă antigenele tumorale ar putea fi identificate, acestea ar putea fi vizate de un vaccin împotriva cancerului sau de anticorpi monoclonali înarmați cu toxine.

Un al doilea mod în care celulele tumorale se pot deosebi de celulele normale este afișarea deliberată a unui semnal de alarmă pentru a indica faptul că sunt stresate. Ar fi un avantaj pentru organismul nostru să elimine din timp orice astfel de celule, deoarece, pe măsură ce un cancer se dezvoltă, acesta capătă mai multe variații genetice și dezvoltă treptat mai multe modalități de a se sustrage recunoașterii. Celulele stresate prezintă pe suprafața lor proteine asemănătoare MHC numite MIC. Spre deosebire de moleculele MHC convenționale, proteinele MIC nu leagă peptide. Ele apar pe celulă pur și simplu ca un steag roșu, o alarmă care arată că celula este compromisă. Un receptor specific al celulelor ucigașe naturale recunoaște MIC și elimină celula. Din păcate, unele tumori viclene scapă de acest proces, exprimând enzime care elimină MIC. Întâmplător, anumiți viruși folosesc același truc - îndepărtează MIC de pe suprafața celulei în care se ascund, pentru a evita declanșarea alarmei.

Un al treilea mod în care celulele tumorale ar putea fi recunoscute de sistemul imunitar este prin exprimarea inadecvată a proteinelor rezervate în mod normal dezvoltării embrionului. Pe măsură ce fătul se dezvoltă, acesta exprimă proteine

necesare pentru diviziunea rapidă, proteine care nu se găsesc de obicei la adult, cel puțin nu în cantități mari. Aceste proteine ar putea fi ținte valoroase pentru anticorpii agresivi sau celulele T, deoarece nu ar afecta țesuturile adulte normale.

Un al patrulea tip de diferență între celulele canceroase și cele normale este una subtilă, dar importantă. Celulele tumorale conțin mutații în gene care oferă un avantaj de creștere, iar aceste gene produc proteine mutante. Astfel, celulele T ar putea recunoaște celulele tumorale care prezintă peptide din aceste proteine mutante legate de moleculele MHC de pe suprafața celulară. Într-adevăr, cercetările au arătat că multe tumori nu mai

exprimă molecule MHC, o strategie care le permite să scape de recunoașterea de către celulele T. În principiu, tumorile care continuă să exprime molecule MHC ar putea fi eliminate de celulele T.

După cum s-a explicat în capitolul 8, descoperirea MHC a rezultat în urma unor experimente în care s-au injectat șoareci cu tumori, care au fost respinse atunci când au fost transferate între animale. În mod dezamăgitor, respingerea s-a dovedit a fi cauzată de diferențele dintre tipurile de țesuturi ale tulpinilor de șoareci, iar tumorile nu au fost eliminate atunci când șoarecii donatori și primitori erau din aceeași tulpină consangvinizată. Acesta a fost un eșec pentru imunitatea împotriva cancerului, dar unul dintre giganții din domeniu, Mactarlane Burnet, a continuat să creadă că adevăratul rol al imunității celulare este de a respinge tumorile - un concept numit imunosupraveghere. Câteva experimente pe animale imunosupresate au furnizat dovezi ale unui rol minor al recunoașterii imune, iar aceste dovezi au fost coroborate de studii care arătau că pacienții ale căror tumori conțineau celule T citotoxice și celule natural killer tindeau să aibă un rezultat mai bun decât cei care nu aveau. Cu toate acestea, numeroase studii atente efectuate pe oameni și șoareci imunodeprimați au arătat că lipsa celulelor T sau a anticorpilor nu a dus decât la creșteri mici, dacă au existat, ale cancerului. Aceste dovezi condamnabile i-au convins pe mulți cercetători că imunitatea adaptivă nu era implicată. Prin urmare, domeniul imunosupravegherii a rămas demodat timp de decenii.

Fără a fi descurajați de dezmințiri, unii cercetători au încercat să izoleze celulele T specifice tumorilor și să demonstreze că acestea ucid celulele tumorale. Multe tumori sunt înconjurate sau infiltrate de celule T, dar acestea nu par să fie eficiente. Este ca și cum tumoarea le cere celulelor T să nu mai funcționeze. Pentru a mă convinge de acest lucru, un imunolog carismatic al cancerului din Oxford, regretatul Enzo Cerundolo, mi-a arătat la microscop felii de melanom, cancer de piele. Cu puțină pregătire, este ușor să recunoști celulele tumorale, deoarece acestea formează o masă dezorganizată și dezordonată în comparație cu aranjamentul regulat al țesutului normal adiacent. În jurul acestor celule tumorale, am văzut celule T, care se disting ca celule mici, rotunde, cu nuclee mari. "Asasinii sunt la ușă", mi-a spus Enzo, "dar sunt neputincioși". El dorea să găsească modalități de a elibera celulele T din cătușe. S-a constatat că mai mulți

factori produși de tumoare și din mediul tumoral local inhibă celulele T. De asemenea, tumorile sunt adesea infiltrate de celule T reglatoare, care atenuează orice răspuns ucigaș.9 Studiind celulele T din tumori în teste de laborator, știm că acestea sunt ucigașe puternice, dar se pare că sunt ținute la distanță în tumori.

Cum am putea reactiva celulele T ucigașe impotente din tumori? Douglas Fearon și-a petrecut cea mai mare parte a carierei cercetând această problemă și, la 80 de ani, are o viziune pătrunzătoare care vine numai din această experiență îndelungată. Ideea sa este că tumoarea determină țesuturile adiacente să producă o chemokină care acoperă celulele tumorale și inhibă celulele T.[10]El propune ca celulele T să fie eliberate pentru a distruge tumoarea prin utilizarea unui anticorp care să blocheze acest proces.

Alți cercetători au decis să exploreze ce au fost antrenate să recunoască celulele T împotriva cancerului. O echipă condusă de Thierry Boon din Belgia s-a convins că celulele T recunosc tumorile atunci când a observat întâmplător că unele variante ale unei linii de celule tumorale de șoarece erau respinse, chiar și atunci când erau injectate în șoareci din aceeași tulpină. Boon s-a gândit că unele peptide modificate celulele injectate erau recunoscute de celulele T. Grupul său a petrecut mulți ani identificând aceste peptide, arătând că erau legate în canelurile moleculelor MHC și că erau specifice celulelor canceroase și absente sau rare în celulele adulte normale. Recrutarea unor astfel de celule T în interiorul și în jurul tumorilor, cunoscute sub denumirea de limfocite infiltrate în tumori sau TIL, a fost inițiată de Dr. Steven Rosenberg de la National Cancer Institute.11 Ideea sa pentru o terapie împotriva cancerului a fost de a izola TIL, de a le crește în laborator și de a le reinjecta pacienților, cu alte cuvinte de a da naturii o mână de ajutor prin creșterea numărului de lichidatori.

Încurajarea rolului sistemului imunitar în lupta împotriva cancerului vine din faptul că vaccinurile pot fi eficiente atunci când un virus este cauza cancerului. În ultimul capitol am menționat un vaccin de succes care a fost dezvoltat împotriva virusului papiloma uman, HPV. Ideea că carcinomul de col uterin ar fi cauzat de un virus înrudit cu agentul responsabil de verucile comune a fost propusă de un virusolog german, Harald zur Hausen, în 1976

și, la acea vreme, ca multe alte idei radicale, nu a fost luată în serios. El participase la o reuniune în Florida cu doi ani mai devreme, când au fost făcute anunțuri care implicau virusurile herpetice și nu HPV sau cel puțin unele versiuni de laborator ale HPV. Fără să se descurajeze, zur Hausen a clarificat confuzia. El a demonstrat că doar anumite subseturi de HPV, 16 și 18, erau de vină, din cele aproximativ 100 de versiuni diferite ale virusului[12]. Odată stabilit acest lucru, o echipă din Queensland, Australia, a demonstrat că incidența cancerului de col uterin ar putea fi redusă dramatic prin vaccinarea femeilor și bărbaților înainte ca aceștia să devină activi sexual. Șapte ani au fost dedicați conceperii și testării vaccinurilor fabricate din particule asemănătoare virusului, alte cuvinte proteine din straturile exterioare ale virusului, fără ADN și, prin urmare, incapabile să provoace infecția. În acest caz, vaccinarea este împotriva proteinelor virale, nu împotriva cancerului în sine. Unele alte tipuri de cancer pot fi legate de virusuri, inclusiv sarcomul Kaposi, cauzat de un virus herpes uman, întâlnit în special la pacienții cu SIDA. De asemenea, unele limfoame sunt asociate cu virusul Epstein-Barr.6

Dacă există celule T specifice cancerului, de ce nu putem vaccina împotriva cancerelor cele mai frecvente? În semnalelor de pericol (explicate în capitolul 10), un antigen nou, cum ar fi o proteină mutantă dintr-o celulă pe cale de a deveni cancer, poate induce toleranță mai degrabă decât eliminare. Într-adevăr, secvențierea ADN-ului arată că celulele umane normale sunt adesea purtătoare de mutații care modifică proteinele, iar aceste celule nu sunt recunoscute de sistemul imunitar ca fiind un pericol.[13] Natura oferă o demonstrație remarcabilă a acestui fapt prin faptul că adesea mamele tolerează celulele "străine" ale copilului lor în circulația lor, o situație cunoscută sub numele de microchimerism.[14] Avantajele acestei situații nu sunt cunoscute, dar ar putea contribui la atenuarea răspunsului la sarcini ulterioare.[15]În timpul sarcinii, celulele imune de tipul țesutului copilului (ușor de recunoscut ca conținând cromozomul Y, în cazul unui băiat, și exprimând unele dintre proteinele MHC ale tatălui) se pot transfera la mamă și se pot stabili în circulația acesteia timp de decenii după sarcină.

Ce putem concluziona din toate aceste studii? Este sau nu sistemul imunitar important în eliminarea tumorilor? S-ar putea să fie, dar poate că reținut. Am putea să-i dăm o mână de ajutor?

Putem folosi sistemul imunitar pentru a ataca cancerul?

În curentului de scepticism, unii cercetători au rămas hotărâți să creadă că puterea și specificitatea imunității pot fi exploatate pentru a viza și ucide celulele canceroase. La urma urmei, sistemul imunitar are atributele de a fi foarte specific și foarte distructiv, dacă doar rachetele sale - celulele citotoxice și anticorpii - ar putea fi activate. Îndrăznim să sperăm la un vaccin împotriva cancerului?

La sfârșitul anilor 1800, William Coley, un chirurg osos din New York, a observat că mai mulți pacienți se vindecaseră miraculos de cancer osos după ce suferiseră o infecție bacteriană[16]. Stimulat de acest lucru, el a infectat în mod deliberat pacienții pentru a-și testa ideea că răspunsul imun la bacterie o pregătește să atace cancerul. Succesele lui Coley l-au convins că tratamentul său funcționează, chiar dacă doi dintre pacienții săi au murit din cauza infecției administrate de el. Soluția sa a fost să folosească o combinație de bacterii moarte într-un remediu care a devenit cunoscut sub numele de toxinele lui Coley. Cu toate acestea, alți practicieni nu au reușit să reproducă efectele vaccinului, iar rezultatele erau imprevizibile în comparație cu tratamentele emergente, cum ar fi iradierea X și chimioterapia, astfel încât toxinele lui Coley au ieșit din uz. Încercările recente de a studia toxinele în cadrul unor studii clinice, mai degrabă decât de la caz caz, au avut rezultate mixte, dar continuă să stârnească curiozitatea. Avea Coley dreptate? Cercetătorii nu sunt încă siguri, dar ideea de a folosi fel de adjuvant pentru a stimula răspunsul imun la cancer este atrăgătoare. Deși ideile lui Coley sunt în mare parte uitate, lucrări recente sugerează că instinctele sale ar fi avut un oarecare merit. Se pare că unele tumori sunt infiltrate în mod normal de bacterii și ciuperci, astfel încât vaccinarea împotriva acestor organisme poate oferi într-adevăr o anumită protecție prin stimularea inflamației.17,[18],[19]

Un cancer care răspunde la terapia cu bacterii ne dă speranțe. Cancerul de vezică urinară poate fi tratat cu succes prin introducerea în organ a aceleiași bacterii utilizate în vaccinarea împotriva tuberculozei, BCG, prescurtarea de la *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guerin.[20] Aceste bacterii vii activează sistemul imunitar din vezică pentru a respinge cancerul. Pacientul poate suferi simptome asemănătoare gripei și o senzație de arsură la nivelul

vezicii urinare timp de câteva zile, dar aceste simptome dispar după ce această formă de imunoterapie și-a făcut efectul. BCG a fost cu noi de peste o sută de ani și este considerat sigur.[21]

Pe lângă bacteriile și ciupercile care se infiltrează în cancere, indicii că unele tipuri de cancer conțin viruși latenți, care, atunci când sunt treziți, produc proteine noi care sunt ținte potențiale pentru anticorpi. O parte semnificativă a ADN-ului nostru cuprinde secvențe de virusuri care s-au integrat în ADN-ul nostru pe parcursul evoluției și care, în cea mai mare parte, rămân tăcute. Unele tumori par să provoace exprimarea proteinelor din aceste secvențe adormite, oferind ținte pentru terapii noi care implică anticorpi sau celule T.[22] Aceste secvențe, care nu sunt exprimate în mod normal în celulele sănătoase, au fost denumite "materia întunecată" a tumorii.

O altă abordare ingenioasă este utilizarea unui virus "oncolitice" proiectat să atace celulele canceroase și să lase în pace celulele normale; pentru a recoda virușii pentru a vindeca cancerul. Un astfel de virus trebuie să se reproducă și să ucidă numai atunci când se află în celulele canceroase. Versiunile de gripă, poliovirus și vaccinia (înrudite cu virusul variolei) pot fi concepute astfel încât să fie inofensive, dar să infecteze celulele tumorale și să provoace o inflamație care să stimuleze sistemul imunitar să atace atât virusul, cât și tumora.23 Acești viruși pot fi mai eficienți dacă sunt asociați cu inhibarea punctelor de control (a se vedea mai jos) după dezactivarea genelor virale care blochează imunitatea. Abordarea ar putea funcționa cel mai bine dacă virusul ar putea fi injectat direct în tumoare.

Alți cercetători au modificat celulele T pentru a le face să atace cancerul mai agresiv. Pentru a realiza acest lucru, o moleculă de ADN este manipulată pentru a codifica regiunea variabilă a unui anticorp despre care se știe că se leagă fie de un antigen, fie de un complex MHC-peptid, de pe tumoră. Această moleculă de ADN poate fi cuplată la ADN care codifică o proteină care activează celulele T și o alta care le permite acestora să se înmulțească. Întregul ansamblu de ADN este apoi introdus în celulele T prelevate de la pacient și cultivate în laborator. Atunci când sunt reintroduse în aceeași persoană, aceste celule, denumite celule CAR-T, de la *chimeric antigen* receptor T cells, sunt pregătite să fie activate atunci când receptorii

se leagă în mod specific de proteina țintă de pe celulele tumorale. De asemenea, celulele ucigașe naturale pot fi țintite artificial într-un mod similar pentru a ataca tumorile.

Cercetările privind celulele CAR-T au avut nevoie de treizeci de ani pentru a ajunge la maturitate. Aceste "*medicamente vii*" sunt foarte promițătoare atunci când sunt utilizate pentru a distruge tumorile celulelor sanguine, dar până acum unele dintre cele mai comune țesuturi solide au reacționat slab. Utilizarea lor necesită un mediu medical de înaltă calitate, precum și instalații de producție sigure. Începând cu 2023, costul tratamentului este de aproximativ 300 000 de dolari pe pacient. Niciun laborator nu poate spera să stăpânească toate etapele implicate, astfel încât este nevoie de muncă în echipă. Zicala "Dacă vrei să mergi repede, mergi singur; dacă vrei să mergi departe, mergi împreună" este potrivită. Am putea adăuga, de asemenea, "Nu renunța niciodată", deoarece chiar și cu un progres atât de lent, premiul final va . În plus, tehnologia dezvoltată pentru terapia cu celule CAR-T a generat alte aplicații, iar versiunile de celule T modificate sunt luate în considerare pentru tratarea bolilor autoimune, în acest caz prin ingineria lor pentru a reduce răspunsurile imune. Biologia moleculară modernă ne permite să modificăm celulele T, celulele ucigașe naturale sau anticorpii în moduri bizantine, să le reutilizăm, să îmbunătățim natura, fie și numai pentru o sarcină specifică.

Alte abordări ale imunoterapiei cancerului sunt în curs de apariție. După cum s-a menționat anterior, Rosenberg a propus ca numărul celulelor T care se infiltrează în tumoare, TIL, să poată fi extins în laborator și reinjectat pacientului. De-a lungul anilor, această procedură s-a dezvoltat și a devenit o formă de *medicină personalizată* de sofisticată. Pentru a lua un caz specific, un pacient a fost tratat pentru o tumoare care conținea o mutație într-o genă numită KRAS, care conferă celulelor capacitatea de a prolifera necontrolat. Mutația duce la modificarea unui singur aminoacid din proteina KRAS, mutația G12D, care furnizează o peptidă specifică cancerului capabilă să se lege de o moleculă MHC care ar angaja un receptor al celulelor T. Celulele T specifice pentru peptida care conține peptida G12D au fost identificate și crescute în laborator. Atunci când o sută de mii de milioane din aceste celule T au fost reinjectate în pacient, acestea au eliminat cancerul.24

Alte modalități de îmbunătățire a prezentării antigenelor tumorale la sistemul imunitar includ introducerea în pacient a unor celule prezentatoare de antigen, cum ar fi celulele dendritice, încărcate cu antigeni tumorali. Ideea este de a izola celulele unui pacient, de a le cultiva în laborator, de a le încărca cu antigene tumorale, pe care le prezintă legate de moleculele MHC, apoi de a le injecta înapoi în sângele pacientului. Se propune ca acestea să se stabilească în splină și să prezinte peptidele antigenelor celulelor T helper și unor celule T killer, stimulând un răspuns specific la tumoră. În teorie, acest tip de terapie, pentru care există mai multe variante, ar trebui să funcționeze, însă nu a fost încă acceptat de toată lumea.

În sfârșit, o descoperire

Toate aceste abordări au unele merite, dar au fost eclipsate de dezvoltarea unei modalități elegante de stimulare a celulelor T prin eliberarea frânelor acestora - un lucru în care Enzo Cerundolo a crezut întotdeauna. Descoperirea constă în utilizarea *inhibitorilor punctelor de control*, anticorpi monoclonali care blochează semnalele de "oprire" ale celulelor T. Anticorpii monoclonali împotriva unei proteine numite CTLA-4, de exemplu, de pe suprafața celulelor T reținute, dezactivează obstacolul, permițându-le acestora să treacă la atac. Inițial, pacienții cu melanom au răspuns cel mai bine la infuzia de anticorpi. Clinicienii au devenit entuziasmați deoarece unii pacienți, chiar și cei cu metastaze avansate și care au eșuat în toate formele de terapie convențională, au prezentat o regresie dramatică a tumorii și o îmbunătățire ulterioară a stării de sănătate. Până în prezent, până la jumătate din cazuri răspund și, uneori, rezultatele sunt atât de spectaculoase încât țesutul cancerigen al melanomului se topește în mod spectaculos ca zăpada în razele soarelui. La alți pacienți, rămâne o tumoare reziduală care, în cele din urmă, va reveni cu adevărat, dar speranța de viață este totuși prelungită semnificativ.

Restricțiile impuse celulelor T din corpul nostru, care le temperează activitățile, reprezintă un proces natural. De exemplu, în timpul unei infecții, celulele T sunt activate, dar, odată ce infecția a fost eliminată, acestea sunt reduse pentru a evita distrugerea nejustificată. Unele tumori se folosesc de aceste procese și suprimă celulele T pentru a evita atacul lor. Alternativ, celulele T devin "epuizate" după ce au fost stimulate pentru o

perioadă îndelungată, pierzându-și treptat funcția. Prin urmare, este de înțeles că, ocazional, *terapia cu puncte de control* conduce la efecte secundare, cum ar fi inflamația și autoimunitatea, așa cum ar fi de așteptat prin supraalimentarea imunității celulelor T.

A început cursa pentru a afla de ce numai anumite tumori "fierbinți", cum ar fi cele din piele și plămâni, răspund la terapia cu puncte de control. În general, tumorile "reci" care nu răspund au mai puține mutații care să fie vizate și este posibil să fi dezvoltat mecanisme de dezactivare a răspunsului lor la stimularea imunitară.25 Ar putea fi posibilă depășirea acestei limitări prin combinarea inhibitorilor punctelor de control cu alte tratamente, cum ar fi radioterapia sau virușii oncolitici. Anticorpii împotriva unei perechi diferite de proteine ale punctelor de control, PD-1 și PD-L1/2, de pe suprafața celulelor T și, respectiv, a celulelor prezentatoare de antigen, oferă o altă modalitate de a intensifica răspunsul celulelor T la tumori.

Uneori, zeci de ani de eforturi minuțioase cu puține recompense pot duce la o licărire de succes, apoi ritmul progreselor crește exponențial. Acum, când avem gustul succesului, putem începe să vorbim deschis despre vindecarea cancerului. Și toate acestea, dând o mână de ajutor specificității și puterii deosebite a celulelor T. Acum, imunoterapia incită clinicienii oncologi, care se întreabă dacă poate fi utilizată ca măsură preventivă. Femeile purtătoare de mutații în genele BRCA1 și BRCA2 sunt predispuse la apariția cancerului sân, iar cercetătorii au găsit celule T "epuizate" în țesutul mamar al purtătoarelor mutațiilor BRCA, *înainte ca acestea să aibă cancer*.26 Ar putea fi posibil să se ofere acestor femei imunoterapia ca intervenție timpurie pentru a preveni apariția cancerului de sân.

În mod remarcabil, terapia cu puncte de control funcționează prost la unii pacienți cu cancer care sunt tratați cu antibiotice care le compromit bacteriile naturale[27]. Dacă șoarecii primesc transplanturi microbiotă intestinală de la pacienții care au răspuns bine la terapie, aceștia devin mai receptivi la o terapie similară, concepută pentru șoareci. Suplimentarea șoarecilor care nu răspund cu anumite tulpini de bacterii poate restabili, de asemenea, răspunsul acestora la terapia cu inhibitori ai punctelor de control. Acest efect poate fi atribuit unor subseturi specifice de celule T care se infiltrează în tumorile șoarecilor. Aceste experimente arată că interacțiunile

dintre sistemul imunitar și microbiom sunt importante pentru aceste și alte terapii, iar acum se caută bacteriile responsabile de efectele benefice.

Succesul terapiei punctelor de control i-a inspirat pe cercetători să vadă cum mai putem valorifica imunitatea. Concentrându-ne pe paradigmele cunoscute ale imunității adaptative, stabilite în conformitate cu regulile obținute din vaccinare și transplant, este posibil să ratăm ceva. Poate că privim în locul greșit concentrându-ne asupra celulelor T pe care le cunoaștem cel mai bine, care au receptori pentru moleculele MHC plus peptide. Există și alte bijuterii în cu comori al imunității, inclusiv alte tipuri de celule T care nu țintesc moleculele MHC clasice bine cunoscute[28],[29]. Un astfel de tip este reprezentat de celulele T gamma delta (țS) neconvenționale, care au fost întotdeauna în umbra celor mai cunoscute celule T. Rolul lor nu este cunoscut, deși descoperitorul lor, Susumu Tonegawa, laureatul Premiului Nobel care a determinat structura genei anticorpilor, a prezis că acestea ar fi implicate într-un aspect cu totul nou al imunității[30]. Una dintre funcțiile lor ar putea fi detectarea celulelor stresate, iar unele celule T țS sunt capabile să atace celulele tumorale care nu mai exprimă molecule MHC de clasa I.[31] Când subseturile rare ale acestor celule, găsim unele, de obicei doar câteva procente, cu un set de receptori care nu suferă rearanjări, așa cum s-a discutat în capitolul 7, și se crede că aceste celule ar putea fi utile împotriva cancerului.[32]

Sistemul imunitar nu este întotdeauna protector

Deci, juriul încă nu a stabilit cât de eficient este sistemul imunitar în protecția împotriva cancerului, cel puțin în cursul vieții noastre naturale. Dar se pare că sporirea artificială a puterii și specificității sale impresionante împotriva cancerului este eficientă și, dacă este ajustată în continuare, promițătoare pentru a face față altor tipuri de cancer încăpățânate.

Toate acestea sunt foarte pozitive, dar ar fi neglijent din partea noastră să nu menționăm că, pe lângă faptul că oferă o soluție la cancer, imunitatea poate fi o parte a problemei, constrângând și promovând în același timp dezvoltarea cancerului. Studiile privind cancerele la șoareci arată că eșecul imunității adaptative de a controla cancerul poate duce la supraviețuirea

celor mai agresive celule tumorale[33]. Poate că Rudolf Virchow a avut dreptate când a sugerat că procesul inflamator în sine ar putea duce la cancer (capitolul 5). Știm că inflamația cronică, indiferent de cauză, crește riscul de cancer. Hepatita, de exemplu, poate duce la cancer hepatic, iar inflamația provocată de fibrele de azbest la mezoteliom pulmonar. Atunci când celulele necontrolate cresc necontrolat într-un țesut, acestea atrag alte celule inflamatorii, cum ar fi macrofagele și granulocitele, care secretă citokine care încurajează creșterea capilarelor și alimentează tumora cu oxigenul și alți nutrienți de care are nevoie. Inflamația furnizează îngrășământul fără de care celulele tumorale incipiente se ofilesc. Am putea să ne protejăm împotriva cancerului evitând inflamația cronică? Oricât de neverosimil ar părea, o mică doză zilnică de aspirină este recomandată ca mijloc de prevenire a cancerului, prin diminuarea inflamației. Din păcate, aceasta poate avea un efect contrar la persoanele în vârstă, după cum a arătat un studiu clinic efectuat pe 19 000 de persoane sănătoase cu vârsta de peste 70 de ani[34].

Inflamația indusă de poluanții atmosferici poate explica în parte cancerul pulmonar la persoanele care nu au fumat niciodată. Un grup condus de Charles Swanton din Londra a arătat că un poluant numit PM2,5, care nu provoacă mutații, trezește celulele latente plămâni care poartă mutații canceroase care apar în mod natural pe măsură ce îmbătrânim. Din nou, prin blocarea inflamației putem preveni formarea cancerului.35

Cancerul, *împăratul tuturor maladiilor*, conform biografiei despre cancer a lui Siddhartha Mukherjee[36], a preocupat mii de cercetători talentați timp de peste un secol. Cartea sa se încheie prin a afirma că nu se pune problema dacă vom întâlni această boală nemuritoare în viața noastră, ci când. În mod ironic, pe măsură ce ne străduim să dobândim nemurirea sau cel puțin longevitatea, șansele noastre de a ceda cancerului cresc. În scurt timp, vom vedea că strategiile care ne ajută să trăim mai mult necesită un sistem imunitar pe măsură. Următorul capitol arată că prelungirea vieții noastre ar putea necesita, în același timp, o modalitate de a ne menține imunitatea tânără.

* De obicei, 50-100 de divizii.

Predarea

Îmbătrânirea sistemului imunitar

În copilărie, sistemul nostru imunitar este imatur și suntem predispuși la infecții. Pe măsură ce ne dezvoltăm, ne putem aștepta la o viață mijlocie sănătoasă, dar pe măsură ce ajungem la bătrânețe devenim din ce în ce mai predispuși la îmbolnăvire din cauza deteriorării protecției. În plus, inflamațiile inadecvate pot deveni o problemă. În cele din urmă, sistemul nostru de apărare cedează și chiar și o infecție minoră ne poate . Putem apela la sistemul imunitar pentru a ne prelungi viața sănătoasă, de viață sănătoasă?

Bebelușii sunt protejați de anticorpii materni care traversează placenta în timpul sarcinii și de cei pe care îi primesc din laptele matern în primele luni de viață. Acești anticorpi oferă o anumită apărare împotriva germenilor pe care mama i-ar fi putut întâlni anterior, dar orice infecție care nu este combătută prin aceste mijloace este nouă pentru copil, care intră într-o perioadă vulnerabilă în care sistemul său imunitar este imatur. În 2020, peste 2,5 milioane de copii au murit în primele 28 de zile, predominant din cauza infecțiilor. De ce sistemul imunitar al bebelușilor nu răspunde viguros? O idee este că acesta este suprimat în mod activ pentru a evita inflamația distructivă care ar putea apărea în cazul unei infecții bacteriene.1 Odată ce au supraviețuit primelor câteva luni critice, bebelușii își creează propria rezervă de celule B și T cu memorie, iar acestea previn reinfectarea cu agenți patogeni comuni.

Pe măsură ce ne maturizăm, ne menținem, de obicei, la un nivel ridicat de sănătate și vitalitate până la vârsta fertilă, după care capacitatea fizică și mentală scade foarte treptat, într-un declin lung și conic, o traiectorie a vieții forma unei căști de velodrom. Apoi, în jurul vârstei de "trei ani și zece", majoritatea dintre noi devin mult mai sensibili la boli precum artrita, infecțiile toracice, cancerul, afecțiunile cardiovasculare, demența, precum și la boli infecțioase precum Covid-19, toate afecțiuni legate într-un fel de

imunitatea noastră2 . Multe boli comune în țările bogate sunt acum o consecință a îmbătrânirii și, pentru mulți, infecția este cea care ne omoară în cele din urmă. Cum și de ce părăsește apărarea împotriva bolilor?

Ce este îmbătrânirea?

Se crede că îmbătrânirea este programată de un mecanism prestabilit la diferite specii; țestoasele Galapagos trăiesc 90 de ani, în timp ce șoarecii trăiesc mai puțin de patru ani. O teorie care explică acest lucru este aceea că speciile care sunt pradă pentru alte animale - șoarecii, de exemplu - investesc mult la începutul vieții pentru a atinge maturitatea sexuală, în detrimentul supraviețuirii lor pe termen lung. Animalele cu puțini prădători, în schimb, tind să joace un joc biologic lung. Acest lucru este valabil mai ales în cazul speciilor "îngrijitoare" precum noi, unde bunicii contribuie la creșterea copiilor. Conform acestei teorii, îmbătrânirea nu este doar o chestiune de uzură a celulelor și organelor^)' ci a evoluat ca urmare a unor compromisuri între capacitatea de a se reproduce și de a crește copii și nepoți și aceea de a deveni o povară pentru resursele limitate.

În rândul oamenilor de știință, se conturează un consens cu privire la ceea ce constituie îmbătrânirea, așa-numitele *semne distinctive* ca secvență de evenimente biologice[3],[4]. În centrul acestui consens se află celula senescentă, care nu se mai poate diviza. Acumularea daunelor duce la o acumulare de astfel de celule care nu mor, ci, pe măsură ce se , provoacă osteoporoză, precum și declanșarea inflamațiilor, nu numai a ridurilor pielii. Când suntem tineri, celulele senescente sunt eliminate în mod activ de către sistemul imunitar, dar sistemul de îmbătrânire devine mai puțin capabil să le elimine pe măsură ce acestea proliferează mai târziu în viață. Celulele senescente produc o proteină numită PD-L1, care anulează încercările celulelor T de a le ucide.[5] De altfel, și celulele canceroase tind să exprime PD-L1 pentru a scăpa de celulele T, așa cum am văzut capitolul anterior, iar terapiile moderne împotriva cancerului bazate pe blocarea PD-L1 ar putea fi utile și pentru terapia anti-îmbătrânire.(5)

Am putea presupune, de asemenea, că îmbătrânirea este acumulării de mutații în ADN și dovezi că deteriorarea ADN-ului este puternic corelată cu îmbătrânirea.6Împotriva acestei afirmații, s-a argumentat că șoarecii

experimentali care sunt presărați cu mutații ADN nu par să îmbătrânească prematur și, în orice caz, toate mamiferele acumulează aproximativ aceeași proporție de mutații în genomul lor în cursul lor de viață diferite. Schimbarea tiparelor modificărilor chimice ale ADN-ului, cunoscute sub denumirea de modificări epigenetice, ar putea, de asemenea, să joace un rol în îmbătrânire. Într-adevăr, gradul de metilare a ADN-ului - așa-numitul "ceas epigenetic" - este un predictor precis al vârstei unei persoane. Scurtarea telomerilor, ruperea progresivă a capetelor cromozomilor la fiecare diviziune celulară, este, de asemenea, asociată cu îmbătrânirea. Putem măsura "vârsta biologică" (spre deosebire de vârsta în ani) cu destulă acuratețe prin combinarea măsurilor de scurtare a telomerilor cu metilarea ADN și alte caracteristici moleculare.

Un indiciu al implicării directe a genelor în îmbătrânirea biologică este faptul că variantele genetice rare duc îmbătrânirea accelerată, o afecțiune care a inspirat unul dintre personajele lui Dickens din familia Smallweed din *Bleak House*.7 De asemenea, unele variante genetice pot prelungi îmbătrânirea la animalele de laborator. Mutanții unui vierme nematod care trăiește în sol, *Caenorhabdites elegans*, care trăiesc mult mai mult decât media, pot fi selectați în laborator[8]. Mutațiile unei singure gene, Daf-2, propusă pentru a induce expresia funcțiilor antimicrobiene, pot dubla durata de viață a viermelui[9]. Mutațiile genelor înrudite la musca de fructe *Drosophila* îi prelungesc, de asemenea, durata de viață. În acest caz, se poate observa că muștele lâncezesc în vârful unui munte de hrană, într-un tub de sticlă sigilat, în laborator, deoarece, în ciuda tuturor mâncărurilor tentante oferite, muștele mutante consumă mai puține calorii decât muștele normale, la fel ca viermii mutanți, oferind un indiciu conform căruia consumul mai mic de calorii promovează o viață lungă și slabă. În , principala funcție a familiei de gene Daf-2 este legată de detectarea nutrienților.

Mesajul simplu și profund al acestor experimente este că, prin post, organismele trăiesc mai mult. Dacă acceptăm acest lucru, atunci o modalitate simplă de a prelungi viața sănătoasă ar putea fi să mâncăm mai puțin.* Faptul că postul continuu mărește durata de viață a fost confirmat de o serie de studii pe animale de experiență, deși cele efectuate pe maimuțele rhesus macaque, care au o durată de viață similară cu a noastră, au avut

doar efecte modeste. Cu toate acestea, descoperirile au inspirat oamenii să încerce experimentul pe ei înșiși. Este prea devreme pentru a spune dacă această strategie funcționează pentru toată lumea.

De ce ar trebui să mănânce mai puțin, cunoscută sub numele de restricție calorică, pentru a promova longevitatea? Care este mecanismul? Jan Hoeijmakers crede că răspunsul ar putea rezulta din studierea modului în care organismul repară ADN-ul[10]. El subliniază faptul că fiecare celulă detectează zilnic sute de mii de rupturi în ADN-ul său. Sute de proteine sunt dedicate reparării daunelor, dar nu toate rupturile pot fi reparate, iar celulele și țesuturile devin compromise de-a lungul anilor, deoarece genele nu reușesc să fie transcrise și apoi traduse în proteine. Genele variază în lungime, iar genele lungi sunt mai susceptibile de a acumula mutații și rupturi undeva de-a lungul lungimii lor, ceea ce duce la un dezechilibru al proteinelor în raport cu cele din genele scurte.[11] Hoeijmakers propune ca restricția calorică să metabolismul într-un "mod de supraviețuire", permițând repararea ADN-ului, favorizând astfel un echilibru mai echitabil al proteinelor și, de fapt, îmbunătățind menținerea celulelor și organelor.

Există vreun dezavantaj al postului, în afară de senzația de foame continuă? Un grup de la Mount Sinai, New York, a descoperit că săritul peste mese poate fi, de fapt, dăunător pentru imunitate pe termen scurt. Comparativ cu un grup de șoareci cărora li s-a dat mâncare imediat după , cei care au sărit peste micul dejun în circulație mult mai puține monocite de celule albe din sânge pentru a lupta împotriva infecțiilor după câteva ore, ceea ce a dus la o creștere a inflamației.[12] Monocitele s-au retras în măduva osoasă și au revenit în sânge atunci când mâncarea a fost reintrodusă, ceea ce a dus la creșterea inflamației. Acest studiu poate pune în lumină motivul pentru care ne putem simți "înfometați" (furioși atunci când ne este foame), dacă postul declanșează un răspuns la stres în creier, care controlează schimbul de monocite între sânge și măduva osoasă.

Putem prelungi viața fără post?

Medicamentele care promovează o viață veșnică au fost visate încă de când Gilgamesh a fost îndemnat să caute un elixir pe fundul mării, din păcate mâncat de un șarpe înainte de a gusta din el.* O pastilă care să oprească

îmbătrânirea, o *pastilă izvorâtoare de tinerețe*, este un vis care a captat imaginația. Unele medicamente "anti-îmbătrânire" candidate funcționează într-o oarecare măsură, cel puțin la șoareci.[13] O modalitate simplă de întinerire a celulelor constă în adăugarea de factori care anulează modificările epigenetice, transformându-le astfel în celule stem, cu alte cuvinte păcălindu-le să o ia de la capăt prin convertirea temporară la starea embrionară.[14] Injectați la șoareci, acești factori le-au reprogramat celulele și le-au prelungit longevitatea. Cu toate acestea, suntem departe de a utiliza astfel de tratamente pe oameni și ne temem că acestea ar putea crește riscul de cancer[15].

Un medicament popular pentru diabetul de tip 2, metforminul, a ținut prima pagină a ziarelor atunci când s-a descoperit că provoacă pierderea în greutate și reduce pofta de mâncare, ceea ce ar putea duce la o viață mai lungă.[16] O clasă emergentă de medicamente care omoară celulele senescente, așa-numitele senolitice, oferă o abordare logică suplimentară.[17],[18]La șoareci, medicamentele senolitice previn sau reduc majoritatea bolilor legate de vârstă și sunt acum în curs de testare la om.[19] Alte cercetări sugerează că persoanele cu gene care reduc activitatea mașinii de producere a proteinelor în celule tind să trăiască mai mult. În acest sens, medicamente precum rapamicina, utilizată pentru a preveni respingerea transplanturilor de organe, reglează sistemul imunitar prin reducerea activității de sinteză a proteinelor[20] S-a constatat că mica moleculă taurină prelungește durata de viață la șoarecii de laborator. Șoarecii care au luat taurină nu numai că au trăit mai mult, dar au avut, de asemenea, îmbunătățiri ale semnelor distinctive ale îmbătrânirii, inclusiv puterea, memoria și coordonarea[21]. Taurina este abundentă în carnea roșie și este comercializată ca supliment alimentar; cu toate acestea, mecanismul său de acțiune este neclar, iar beneficiile sale așteaptă studii efectuate în mod corespunzător. David Sinclair, profesor de genetică la Harvard, este campionul resveratrolului, o substanță chimică care se găsește în mod plăcut în vinul roșu și în ciocolată[22]. Din păcate, lipsesc dovezile concrete privind beneficiile sale, dar Sinclair ar lua resveratrol și metformin în fiecare dimineață, plus alte câteva suplimente, ar practica postul intermitent.

Un om de știință cu o barbă pe care ZZ Top l-ar admira - Aubrey David Nicholas Jasper de Grey - este coautorul cărții *Ending Aging* din 2007. Acesta a susținut că îmbătrânirea se datorează deteriorării cumulative a mitocondriilor, bateriile celulare în formă de romb *. De Grey a propus că o modalitate de a evita bombardarea dăunătoare de către atomi foarte reactivi și distructivi, numiți radicali liberi, ar fi păstrarea unei copii de rezervă a mitocondriilor în nucleul celulei, ca și cum s-ar reîncărca un program de calculator corupt. El a afirmat, de asemenea, că primul om care va atinge vârsta de 1 000 de ani este deja în viață, o persoană la care, în mod paradoxal, foarte puțini vor fi prezenți. Un mod bizar de a încerca să eviți inevitabilul este ca, la moartea ta, să-ți îngheți capul (costă 80 000 de dolari) sau întregul corp (200 000 de dolari) în azot lichid, în speranța că tehnologia va avansa suficient pentru a te clona. S-ar putea să găsiți viața veșnică în acest fel, dar *viața are problemele ei*, după cum se spune, și ele nu dispar doar pentru că vă luați o vacanță. De exemplu, s-ar putea vă confruntați cu o factură uriașă atunci când veți culege sfârșit beneficiile și, având în vedere că ar putea trece 50 de ani până când veți fi înviat, numai dobânda ar putea fi paralizantă. O societate care oferă servicii de criogenie, ALCOR, numită după o stea slabă din constelația Carul Mare, i-a înghețat capul lui Laurence Pilgeram, când, potrivit familiei sale, acesta ar fi trebuit să treacă prin experiența mai costisitoare a corpului întreg: "Nu poți face o vacă dintr-un hamburger", ar fi fiul său Kurt. Dacă dăm crezare raportului, a existat o dispută cu privire la neplata plăților lunare de asigurare. Avocații ambelor părți îi acordă întreaga lor atenție[24].

Îmbătrânire sănătoasă și imunitate

Ce legătură are sistemul imunitar cu aceste încercări de a influența durata de viață? Ei bine, pentru început, acestea au o valoare redusă dacă nu prevenim bolile care însoțesc îmbătrânirea.25 Sistemul imunitar devine mai puțin eficient odată cu înaintarea în vârstă, un concept numit *senescență imunitară*. După ce glanda timus a fost identificată ca fiind esențială pentru educarea celulelor T, a fost un șoc să aflăm că aceasta scade în dimensiune și funcție, începând chiar înainte de a părăsi școala. Oricine are peste 65 de ani mai are puțin timus funcțional. În consecință, producția noastră de celule T noi, naive, intră în declin. Diminuarea activității celulelor T la vârstnici este ușor de demonstrat în laborator[26], ceea ce conduce la ideea

vârstnicii nu sunt capabili să elimine celulele senescente deoarece celulele lor T, pilonul de bază al sistemului imunitar adaptiv, au fost sabotate.

Stați puțin, ați putea spune, nu răspundem la noi infecții și vaccinuri chiar și la vârsta de 80 de ani, deci trebuie să fi rămas ceva timus? Așa este, dar pe măsură ce îmbătrânim, ne bazăm din ce în ce mai mult pe seturile de celule T de memorie depuse în anii noștri de vârf. Pentru a vizualiza cum funcționează acest lucru, trebuie să regândim modul în care funcționează receptorii celulelor T. Inițial, imunologii au crezut că fiecare celulă T era îndreptată către un singur antigen țintă, o peptidă specifică. Dar dacă ar fi așa, un individ nu ar avea cu siguranță suficiente celule T pentru a vedea toți antigenii posibili din univers! Un cercetător de la Oxford, Don Mason, a subliniat acest lucru într-o lucrare din 1998, a cărei semnificație nu a fost apreciată la momentul respectiv, dar care s-a dovedit a fi previzibilă[27]. Mason a sugerat că celulele T au o reacție încrucișată; o singură celulă T poate recunoaște milioane de antigene (ca peptide în moleculele MHC), atâta timp cât nu recunoaște niciun antigen propriu. Prin urmare, odată ce aveți o cohortă de celule T cu reacție încrucișată, multe dintre acestea vor fi utile pentru o mare varietate de antigene provenite de la agenți patogeni, atât timp cât cele care interacționează cu sine au fost eliminate. Confirmarea acestei idei a devenit posibilă atunci când laboratoarele au dezvoltat metode de înaltă performanță pentru a măsura câte peptide sunt recunoscute de receptorii unei singure celule T. Răspunsul este, într-adevăr, de milioane.[28]Așadar, crearea unui set complet de celule T înainte de declinul timusului ar trebui să ne ajute să facem față oricărui agent patogen care apare - de ce să ne bazăm pe recruți brute când putem folosi rezerve călite în luptă?

O altă problemă este că, pe măsură ce celulele T îmbătrânesc, metabolismul lor energetic scade. Tinerii au o mulțime de celule T proaspete, mai degrabă decât cele epuizate sau deja programate, care tind să acumuleze mitocondrii deteriorate. Experimente ingenioase pentru a demonstra acest lucru au implicat o modificare discretă a unei gene care afectează funcția mitocondrială, dar numai în celulele T. Șoarecii cu aceste celule T relaxate mor tineri și suferă de insuficiență cardiacă, probleme cardiovasculare, epuizare musculară și declin cognitiv - similar cu al nostru pe măsură ce

îmbătrânim - pe lângă susceptibilitatea crescută la infecții, răspunsul redus la vaccinare și deficitară a rănilor. Pentru a confirma că celulele T

aceste efecte profunde, fragilitatea și senescența ar putea fi induse prin transferul acestor celule T vechi într-un recipient sănătos.29 Aceste experimente sugerează că am putea fi capabili să ne turbinăm celulele T cu medicamente care stimulează mitocondriile. Într-adevăr, dieta hipocalorică poate funcționa, cel puțin în parte, prin influențarea metabolismului celulelor T.

Unii viruși cronici sunt responsabili de extinderea și epuizarea clonelor de celule T. Citomegalovirusul (CMV), care codifică zeci de gene dedicate blocării eliminării sale de către sistemul imunitar, este un virus care ocupă o mare parte din lățimea de bandă imunitară în acest mod. Odată suntem infectați, o reacție imunitară scurtă este urmată de persistența pe viață a CMV în celulele noastre. Producția periodică de proteine ale virusului, pe măsură ce acesta se strecoară din celule și revine în celule, este suficientă pentru a stimula continuu celulele T. În țările bogate, mai mult de jumătate noi sunt infectați cu CMV, în timp ce în țările mai sărace aproape toți sunt infectați. Majoritatea persoanelor infectate suferă doar de consecințe ușoare, dar există suspiciunea că CMV ar putea să nu fie atât de benign, deoarece absoarbe atât de multă activitate a celulelor T. [30] Alternativ, CMV ne poate face o favoare prin instalarea unui set avantajos de celule T. Într-adevăr, experimentele cu o versiune pentru șoareci a CMV au arătat că șoarecii mai în vârstă (care aveau versiunea cronică pentru șoareci a infecției cu CMV) aveau răspunsuri îmbunătățite atunci când erau provocați de infecția cu un organism fără legătură[31]. Majoritatea dintre noi purtăm și un alt virus persistent, Epstein-Barr, care provoacă mononucleoză și este legat de unele tipuri de cancer. De asemenea, putem fi purtători de *Varicella zoster*, cauza varicelei. Când suntem tineri, virusul varicelei este ținut sub control de un sistem imunitar robust, dar la persoanele în vârstă virusul poate apărea din nou, provocând infecția debilitantă, zona zoster. Nu știm cu adevărat cât de dăunătoare sau benefice sunt pentru noi aceste virusuri cronice (dar a se vedea mai jos în legătură cu declinul cognitiv).

Pandemia Covid-19 deține recordul pentru cea mai mare diferență în ceea ce privește susceptibilitatea tinerilor și a bătrânilor în fața oricărei boli. Mai

puțin de unul dintr-un milion de sugari infectați cu SARS-CoV-2 moare, comparativ cu unul din șase la persoanele de peste optzeci de ani. Motivele care stau la baza acestei diferențe de vârstă și motivul pentru care boala pare să fie mai severă la persoanele cu obezitate, diabet, hipertensiune arterială și boli cardiovasculare sunt enigmatice. Cu toate acestea, un studiu amplu a constatat că persoanele care au dezvoltat Covid-19 sever aveau o vârstă biologică cu zece până la paisprezece ani mai mare decât vârsta lor cronologică.32 Prin urmare, este posibil ca severitatea crescută atât la persoanele în vârstă, cât și la pacienții cu alte afecțiuni să se datoreze faptului că au sisteme imunitare mai vechi.

Nu doar celulele T scad odată cu vârsta. Macrofagele, celulele lui Metchnikoff care adună resturile, sunt de asemenea implicate, dar, în mod paradoxal, nu din cauza lipsei lor de activitate. Dimpotrivă, pe măsură ce îmbătrânesc, macrofagele nu reușesc să se oprească, devin prea vorace și se înfundă cu celule moarte și muribunde, precum și cu particule de grăsime care înfundă vasele de sânge, ducând la ateroscleroză. Punctele de ramificare ale arterelor sunt predispuse în special la acumularea de agregate de grăsime, declanșând inflamații și prinzând macrofagele, care devin mai degrabă parte a problemei decât a soluției. Deșeurile înfundă vasele și împiedică vindecarea rănilor, crescând riscul de infecție.

Căutarea mecanismelor care să explice modul în care senescența imunitară și inflamația ne fac mai vulnerabili la infecții este veche. Élie Metchnikoff, descoperitorul macrofagelor, nu a fost interesat să-și abandoneze studiile odată cu înaintarea în vârstă, realizând că "cu cât ne apropiem mai mult de moarte, cu prețuim mai mult viața" [33]. Unul dintre primii susținători ai ideii că îmbătrânirea este un rezultat direct al infecțiilor, el credea că acestea pot fi vindecate și că durata normală de viață ar depăși o sută de ani dacă am rămâne fără boli - o viziune foarte modernă. Ideile sale au fost preluate de presă, cu care a dezvoltat o relație similară cu cea a unei personalități media actuale. The *New York Times* l-a numit "apostolul optimismului". El a propus ca îmbătrânirea să fie favorizată de toxinele din intestinul gros, produse reziduale provenite de la bacterii care au efecte nocive asupra organismului. Inspirat de regula conform căreia animalele mari trăiesc mai mult decât cele mici (remarcată de Aristotel), Metchnikoff a formulat o idee contrară, și anume că, cu cât colonul este mai lung, cu atât viața este mai

scurtă. Pentru a atenua efectele toxinelor din intestin, el a devenit un germofob notoriu, nu a mâncat nimic crud și și-a filtrat băuturile. Cu toate acestea, el a considerat că consumul de lapte acru și iaurt (despre care s-a stabilit mult mai târziu că conține *Lactobacillus* benefic) ar reduce ceea ce el considera a fi efectele nocive ale bacteriilor din murdăria alimentelor crude. Influența sa a fost atât de mare încât, după prelegerea sa ținută în fața Societății agricultorilor francezi din Paris, la 8 iunie 1904, vânzările de tablete și pudre din culturi de *Lactobacillus* au luat amploare în întreaga Europă și în SUA. Întrebați orice centenar cărui fapt îi datorează norocul său și, de obicei, răspunsul se rezumă la mâncare sau băutură, deși puțini ar fi menționat iaurtul viu până acum aproximativ un deceniu. A fost nevoie de o sută de ani pentru ca lui Metchnikoff să i se justifice beneficiile *Lactobacillus*, deși a avut dreptate din motive greșite. A murit la 15 iulie 1916, la vârsta de șaptezeci și unu de ani. Suspiciunea că intestinul afectează imunitatea nu este cu siguranță nouă, dar a trebuit să așteptăm un secol pentru a realiza efectele profunde ale microbiomului. Unele experimente arată că șoarecii tineri, fără germeni, îmbătrânesc mai repede în anumite moduri atunci când mănâncă excrementele șoarecilor bătrâni. (Acest lucru nu este dificil de organizat - o vor face de bună voie dacă sunt puși împreună într-o cușcă). Invers, șoarecii bătrâni beneficiază de fecalele celor mai tineri.34

Fie că scăderea imunității se datorează celulelor T, macrofagelor sau altor mecanisme, efectul este cunoscut sub denumirea colocvială *de inflamare.* Sistemul imunitar declanșează citokine inflamatorii precum TNF și IL- 6 atunci când nu există nicio infecție evidentă - cheia de contact a fost oprită, dar motorul să ticăie. În loc să fie utilă, inflamația cronică acționează ca o perdea de fum, făcând vaccinurile mai puțin eficiente și favorizând afecțiunile cardiovasculare, neurodegenerative, autoimune, osoase și metabolice.

Un lucru simplu pe care îl putem face pentru a evita declinul imunitar odată cu înaintarea în vârstă este mersul pe bicicletă. Conform profesorului Janet Lord, director al Institutului de inflamație și îmbătrânire din cadrul Universității din Birmingham, 84 de bărbați și 41 de femei cu vârste cuprinse între 55 și 79 de ani care practică regulat ciclismul au prezentat semne reduse de senescență imunitară[35]. Producția lor de noi celule T de

către timus a fost mai apropiată de cea a tinerilor de 20 de ani, iar alte semne de declin imunitar au fost limitate. Desigur, nu doar mersul pe bicicletă oferă aceste beneficii, ci orice tip de exercițiu obișnuit. Într-un alt studiu, bărbații în vârstă care au menținut un nivel rezonabil de activitate fizică timp de aproximativ douăzeci și cinci de ani au produs mai mulți anticorpi după vaccinarea împotriva gripei decât cei cu un stil de viață mai sedentar. Aceste constatări confirmă faptul că scăderea imunității pe măsură ce îmbătrânim nu este inevitabilă.36 Faptul că exercițiile fizice ne fac bine nu este o noutate, desigur, deși majoritatea dintre noi preferă să se urce în mașină în loc să urmeze sfatul lui Hipocrate din 400 î.Hr. conform căruia mersul pe jos este cel mai bun medicament.

De activitatea fizică ne îmbunătățește imunitatea? Știm că mușchii scheletici activi produc citokine antiinflamatorii și că această protecție se pierde atunci când devenim inactivi. De asemenea, după cum am menționat anterior, fluxul limfatic depinde de mișcare: un bun motiv pentru pacienții spitalizați să se ridice din patul de spital imediat după operație. Efectele oricărei activități naturale, cum ar fi somnul sau mâncatul, sunt însă confundate de multe alte variabile. Cunoaștem cu toții câțiva pensionari sănătoși care susțin nu au făcut niciodată mișcare, precum și tineri de 20 de ani care în sala de gimnastică și se îmbolnăvesc - prea multă activitate și sistemul imunitar poate fi lipsit de energie. Cu toate acestea, compararea unor serii mari de vârstnici activi cu colegii lor sedentari relevă beneficii măsurabile în ceea ce privește imunitatea înnăscută și adaptivă. Popularitatea ciclismului, a alergărilor în parcuri și a maratoanelor arată că mulți dintre noi iau în serios exercițiul fizic, iar unii medici luminați îl prescriu pentru sănătate în general, pe lângă sfaturi alimentația sănătoasă, în loc să se bazeze pe soluții farmacologice.

Demența

Orice beneficii de prelungire a vieții care pot veni din medicamente, menținerea în formă fizică sau post poate fi anulată în mod crud de apariția demenței. Acest lucru este din ce în ce mai îngrijorător pentru până la o treime dintre persoanele în vârstă și acestora. Dar speranța că sistemul imunitar poate veni în ajutor, pe măsură ce descoperim interconexiunile dintre imunitate și degenerarea creierului odată cu înaintarea în vârstă.

Studiile genetice au identificat variante ale genelor sistemului imunitar care cresc riscul de boală Alzheimer, iar unele dintre aceste gene codifică proteine care ar putea fi vizate de medicamente terapeutice sau anticorpi monoclonali. O proteină din creier care se află în centrul atenției pentru cauza declinului cognitiv este p-amiloidul, care formează depozite mari și lipicioase de resturi celulare numite plăci. O altă proteină, tau, formează fibre răsucite numite încurcături neurofibrilare. Depunerea de p-amiloid are loc cu zeci de ani înainte de apariția simptomelor. Este posibil să nu cauzeze declinul cognitiv în sine, dar poate grăbi încâlcirea tau, implicând ambele molecule în agregare și boală. Întrucât vaccinarea poate distruge și elimina organismele infecțioase, poate fi utilizată și pentru a curăța resturile? Pentru a testa acest lucru, șoarecii care exprimau gene umane pentru p-amiloid și tau, pentru a imita boala Alzheimer, au fost vaccinați împotriva acestor proteine. Șoarecii au produs anticorpi care au redus dimensiunea proteinelor încâlcite37 și au prezentat mai puține simptome comparativ cu șoarecii nevaccinați.

Mai degrabă decât vaccinarea, injectarea directă de anticorpi monoclonali s-a dovedit a fi eficientă în studiile clinice în eliminarea depozitelor de p-amiloid. Aceste medicamente par să încetinească declinul cognitiv al pacienților, mai ales dacă aceștia sunt tratați la un stadiu incipient al evoluției bolii lor. Titlurile ziarelor anunță aceste descoperiri drept un "punct de cotitură" în tratarea bolii Alzheimer, însă efectul redus al anticorpilor trebuie pus în balanță cu efectele adverse ale tratamentului la unii pacienți și cu rentabilitatea acestuia[38].

O parte din degenerare se poate datora unei acumulări excesive a unui anumit tip de celule T care furnizează interferon, conducând la un lanț de evenimente distructive și inflamatorii și la pierderea conectivității dintre neuroni.[39]În mod ciudat, acest efect patologic cu vârsta poate reflecta o inadaptare a unui fenomen important de la începutul vieții, în care conexiunile dintre neuroni sunt eliminate sau măsură ce învățăm. [40]Aceste constatări sugerează că am putea fi capabili să interferăm cu degenerarea legată de vârstă prin crearea de medicamente care împiedică accesul moleculelor inflamatorii precum interferonul în creier. Mai multe informații în acest sens în capitolul 21.

Virușii sunt implicați în neurodegenerare? La majoritatea dintre noi, răni labiale cauzate de infecția cu virusul herpes sunt doar o iritație, dar virusul herpes simplex-1 (HSV-1) are o latură mai întunecată. Uneori, acesta ajunge la creier provocând o formă de encefalită, iar unii cercetători sugerează că acest lucru ar putea duce la boala Alzheimer.41,[42]De asemenea, virusul Epstein-Barr și alți viruși primesc atenție pentru rolul lor potențial în demență. Infecția șoarecilor cu citomegalovirus, de exemplu, accelerează declinul cognitiv. Acest lucru poate fi urmărit la celulele T care accesează zona creierului numită hipocampus, care este asociată cu memoria și învățarea, ceea ce sugerează că medicamentele antivirale sau antiinflamatorii pot oferi terapii utile.

Boala Parkinson este o afecțiune tulburătoare cauzată de pierderea neuronilor într-o parte a creierului mijlociu, ceea ce duce la pierderea dopaminei, o substanță chimică vitală pentru controlul mișcărilor corpului, printre multe alte funcții. Unele variante genetice ale genelor MHC tind să fie mai răspândite la pacienți, sugerând că sistemul imunitar joacă un rol în boală.[43] Celulele cerebrale afectate conțin depozite ale unei proteine alterate numită alfa-sinucleină, care declanșează un răspuns imun din partea celulelor T care este mai puternic la pacienții cu Parkinson, contribuind posibil la moartea neuronilor și la agravarea simptomelor.([44)] Această afecțiune devastatoare este dificil de studiat în laborator, dar șoarecii modificați genetic cărora le lipsesc neuronii producători de dopamină oferă un model experimental în care efectele sistemului imunitar pot fi urmărite în această boală.[45]

În sfârșit, microbiomul nostru afectează afecțiunile neurologice prin efectele asupra sistemului imunitar? Intestinul și creierul comunică între ele, nu numai prin neuroni și hormoni, ci și prin sistemul imunitar, astfel încât compoziția microbilor din intestin ar putea avea consecințe asupra multor afecțiuni, de la encefalomielita mialgică (ME), tulburări neurologice și durere cronică, până la îmbătrânirea însăși.[46] sănătății neuronale prin intermediul autostrăzii de comunicare intestin-creier este un domeniu de cercetare în curs de dezvoltare[47],[48] precum o caracteristică importantă a medicinei ayurvedice, practicată în India de mii de ani[49]. De fapt, transplanturile de microbiotă fecală au fost utilizate în medicina chineză încă din secolul al IV-lea, când supa galbenă (*sic*) era utilizată pentru

tratarea intoxicațiilor alimentare, iar în prezent aceste transplanturi devin un tratament standard pentru infecțiile *cu C. difficile*. Terapia modernă este administrată într-un mod plăcut la gust, sub formă capsule.[46]Pe măsură ce îmbătrânim, există diferențe între sexe în ceea ce privește susceptibilitatea la majoritatea bolilor cronice.[1] Autismul, ADHD, schizofrenia cu debut precoce și boala Parkinson sunt mai frecvente la bărbați, în timp ce femeile tind să sufere mai mult de anxietate, depresie, anorexie nervoasă, boala Alzheimer și scleroză multiplă. O explicație a acestui fapt este că diferențele de sex influențează complexitatea și diversitatea microbilor intestinali și, invers, microbii intestinali influențează producția hormonilor steroizi sexuali, dar nu există încă dovezi concrete care să susțină această idee.

Soldații bătrâni nu mor niciodată, memoria lor trăiește.[f]Acesta ar putea fi un epitaf potrivit pentru imunitate, chiar dacă memoria imunologică se estompează în cele din urmă în noi toți. Dacă putem găsi o modalitate de întinerire a imunității, cine știe cât de mult am putea trăi. După cum vom vedea în capitolul 17, este dificil să depășim natura și este posibil nu putem merge mai departe în îmbunătățirea imunității noastre, odată ce am trecut de prima tinerețe.

* Conform *Poor Richard's Almanack*, în 1737, Benjamin Franklin era înaintea timpului său când spunea: "Pentru a-ți prelungi viața, redu-ți mesele".

* Epopeea lui Gilgamesh (2150-1400 î.Hr.) în Mesopotamia.

* fdeea că deteriorarea cumulativă a celulelor se datorează unor atomi instabili numiți radicali liberi a fost propusă în 1956 de Denham Harman.

1

Interesant este faptul că femelele din multe specii sunt mai rezistente la infecții decât lor, dar sunt, de asemenea, mai susceptibile de a suferi de autoimunitate.

f De fapt, versul din vechiul cântec folcloric este: "Soldații bătrâni nu mor niciodată, ei pur și simplu ".

Tactici inovatoare

Dobândirea de noi genuri de apărare

De-a lungul evoluției, sistemul nostru imunitar nu a stat pe loc. Unele gene care ne-au consolidat apărarea imunitară au fost dobândite prin transfer de la alte specii, inclusiv gene de rezistență de la alți hominizi, cum ar fi neanderthalienii. Deoarece au o importanță critică în lupta împotriva bolilor, genele MHC inovează prin schimbul de fragmente de secvență pentru a-și maximiza diversitatea, cu scopul de a rămâne cu un pas înaintea microbilor infecțioși.

Microbii au un avantaj față de alte specii prin faptul că pot suferi mutații rapide, depășind astfel apărarea imunitară. Speciile gazdă, noi, au reacționat la aceste amenințări de-a lungul evoluției. Unele versiuni ale genelor de rezistență le-am dobândit de la alte specii, iar altele, cum ar fi genele MHC, au mecanisme care asigură o mare diversitate în cadrul populației, prezentând astfel bariere multiple pentru răspândirea unui agent patogen. Aici vom analiza mai întâi modul în care virusurile obțin un avantaj prin captarea genelor, înainte de a arăta și strămoșii noștri au procedat la fel.

Virușii fură gene

Până în urmă cu câteva decenii, perspectiva schimbului de secvențe de acizi nucleici între organisme a stârnit puțin interes în rândul publicului larg. Înainte de anii 1980, secvențierea unei singure proteine era o realizare majoră, iar principala bază de date publică conținea secvențele a numai 310 proteine unice. Un entuziast întreprinzător din California, pe nume impropriu Russ Doolittle, și-a creat propria bază de date modestă, colectând orice secvențe noi din literatura științifică. El a furnizat cu generozitate baza sa de date altora, inclusiv lui Mike Waterfieldcercetător la un institut de cercetare a cancerului din Londra, prin trimiterea unei casete prin poștă. Când Waterfield a comparat ultima sa secvență, a unei proteine numite factor de creștere derivat din trombocite (PDGF), cu cele din baza de date a

lui Doolittle, a fost uimit să găsească o potrivire aproape perfectă cu o genă dintr-un virus al maimuțelor care provoacă tumori - virusul sarcomului simian. Implicațiile au fost imediat evidente: virusul își însușise o secvență legată de o genă de primate pentru creșterii celulare. În loc să se chinuie să inventeze un nou factor de creștere, virusul a capturat pur și simplu o versiune a gazdei și a pentru a face celulele pe care le locuiește să crească necontrolat. Waterfield știa că era doar o chestiune de timp până când și alte laboratoare vor face aceeași conexiune. De fapt, un laborator american tocmai publicase o lucrare în *Science*, cea mai importantă revistă americană, privind secvența PDGF, dar nu observase încă corespondența. El a redactat o lucrare privind descoperirea, înainte de a pleca pe insula grecească Rodos pentru o vacanță planificată în prealabil.

Între timp, Doolittle, relaxându-se într-o sâmbătă dimineața, a introdus secvența PDGF americană în baza sa de date și a observat imediat potrivirea. S-a gândit: "Mă întreb dacă mai știe cineva acest lucru?" Le-a spus colaboratorilor săi americani despre descoperirea sa și a început să scrie pentru revista *Science*. S-a întâmplat să aibă loc o conferință importantă în San Francisco, iar unul dintre membrii echipei de secvențiere a proteinelor l-a întrebat pe Doolittle dacă nu l-ar deranja să menționeze descoperirea la reuniune. Foarte generos, Doolittle a fost de acord, fără să anticipeze entuziasmul frenetic al presei după prezentarea în fața unui auditoriu plin. Faptul că o secvență scurtă de litere de pe o bucată de hârtie era aproape identică cu o altă secvență scurtă pare acum atât de banal, însă pentru cercetătorii de la acea vreme era la fel de important ca traducerea pietrei Rosetta. Unul dintre colaboratorii lui Waterfield a fost prezent la întâlnirea de la San Francisco. Acesta a sunat imediat la laboratorul din Londra pentru a i se spune că Waterfield se afla pe o plajă din Grecia. O telegramă a fost trimisă în mod corespunzător, iar laboratorul a primit instrucțiuni să trimită proiectul de lucrare aflat pe biroul lui Waterfield la *Nature*, rivalul britanic al revistei *Science*. Cu mari așteptări, cele două lucrări au apărut la o săptămână distanță. Defunctul *News of the World*, un ziar renumit pentru poveștile sale extravagante, publicat titlul: "Cancer Jab on the Way".

De fapt, acum ne dăm seama că natura este plină de exemple de organisme care dobândesc secvențe noi de acid nucleic. S-a vorbit mult despre

ingineria genetică și despre transferul artificial de gene între plante și animale, însă transferul de gene are loc în mod natural, chiar și între specii care nu au nicio legătură între ele. De exemplu, bacteria *Agobacterium tumefaciens*, o bacterie de sol inteligentă, transferă o parte din ADN-ul său în plante printr-o rană minusculă.2 Genele bacteriei instruiesc apoi planta să producă hormoni care determină o creștere asemănătoare unei tumori, cunoscută sub numele de bilă, o fabrică care produce opine, o sursă importantă de azot de care bacteria are nevoie pentru a se dezvolta. Mai aproape de noi, baza rearanjării genelor imunoglobulinelor, fundamentul răspunsului imun adaptiv, care ne permite să producem trilioane de anticorpi diferiți, s-a datorat achiziționării genelor RAG de la o altă specie la unul dintre strămoșii noștri cu peste 500 de milioane de ani în urmă (a se vedea capitolul 6).

În momentul în care mulți viruși au fost secvențiați, este clar că aceștia sunt deosebit de pricepuți în a fura gene de la gazdele lor și a le folosi în beneficiul lor. Genele sunt software-ul vieții. Prin însușirea unei noi secvențe de acid nucleic, o singură și invizibilă particulă de virus își poate răspândi influența în întreaga lume. Pe lângă faptul că preiau gene pentru a face celulele să crească mai repede, unii viruși le colectează pentru a le folosi ca un fel de camuflaj pentru a scăpa de imunitate. Virușii de mari dimensiuni sunt împrumutători prolifici; virușii herpetici, cei care provoacă , și virușii pox, cum ar fi virusul responsabil pentru variolă, au cataloage extinse de gene ale gazdei care blochează apărarea imunitară a gazdei la fiecare pas, majoritatea fiind modificate în beneficiul virusului. O moleculă produsă de mai mulți viruși, inclusiv de virusul SIDA HIV, este remodelată pornind de la o proteină a gazdei numită CD59, care în mod normal protejează celulele de atacul complementului. Virusul încorporează în mod inteligent CD59 în propriul înveliș, astfel de atac. Virusurile herpetice produc, de asemenea, receptori care întorc anticorpii cu susul în jos în raport cu suprafața celulară, împiedicându-i să curețe celulele infectate. Funcțiile interferonului și ale citokinelor sunt favorite pentru subminarea de către virusurile pox. Un truc preferat al citomegalovirusului este utilizarea genelor furate pentru a elabora versiuni ale proteinelor MHC ale gazdei, care induc celulele ucigașe ale gazdei în inactivitate. Cei mai mulți dintre noi suntem infectați cu acești viruși de mari dimensiuni, care sunt experți în a se ascunde de sistemul imunitar. Una dintre consecințele neactivării

sistemului nostru imunitar este că, în general, ne fac puțin rău și sunt tolerate.

Un elev de liceu poate acum să caute câteva secunde, cu ajutorul unui telefon inteligent, într-o bază de date publică de miliarde de secvențe. Legea lui Moore prevede că puterea de procesare a calculatoarelor se dublează la fiecare doi ani. Începând cu anii 1980numărul de secvențe proteice cunoscute s-a dublat și mai rapid - la fiecare optsprezece luni - deoarece a devenit banală deducerea secvenței unei proteine din secvența ADN a genei sale. În puțin peste treizeci de ani, am progresat de la cele 310 secvențe proteice din baza de date a lui Doolittle la aproape un miliard. Am putea lua orice organism, de exemplu o furnică, și să-i comparăm secvența ADN cu cea a oricărui alt organism. Doar 20 % dintre gene ar avea o secvență unică și aproximativ 33 % ar fi în mod evident legate de genele umane, dezvăluind proveniența noastră comună3. Pe măsură ce se răspândesc, secvențele ADN evoluează precum limbile, cuvinte noi fiind create rar, iar cele vechi fiind modificate treptat în diferite culturi, uneori schimbându-și sensul, la fel cum lingvistica zahărului este dulce în orice limbă: *sheqer* (albaneză), *Zucker* (austriacă), *suiker* (Belgia), *sukara* (C. Africa), *azukar* (Spania), *sucaro* (Mali), *zucchero* (Italia). Relațiile evolutive dintre gene sunt asemenea cuvintelor ale căror derivate pot fi urmărite, formând ierarhii, cu cât ramurile ierarhiei sunt mai apropiate, cu atât familiile lingvistice sunt mai apropiate. Genele se transformă la o rată stabilită în timp, astfel încât relațiile de secvență pot fi utilizate pentru a calibra un ceas evolutiv precis. Unele gene împrumutate, cum ar fi versiunea PDGF virusului sarcomului simian, pot să nu se încadreze perfect în pedigree-ul lor, în același mod în care cuvinte "dungaree", "shampoo" și "pyjamas" sunt cuvinte împrumutate în engleză, de origine hindi (primele două) și urdu (ultima).

Și noi am furat gene

La fel cum virușii au deturnat unele dintre genele noastre, pe parcursul evoluției noastre am încorporat unele dintre genele lor în ADN-ul nostru. Cromozomii noștri sunt presărați cu gene provenite de la viruși antici, unele în beneficiul nostru. Evoluția vertebratelor are loc într-un ritm de broască țestoasă în comparație cu cel al virușilor, dar a fost accelerată prin

capturarea și îmblânzirea ocazională a unora dintre secvențele lor utile. De exemplu, o genă capturată de la un retrovirus (un virus al cărui genom se integrează în genomul gazdei sale) a furnizat oamenilor și maimuțelor o funcție esențială pentru formarea placentei, care hrănește copilul nenăscut și îl protejează de sistemul imunitar al mamei. Gena și proteina pe care o codifică, syncytin, permit fuziunea celulelor pentru a forma conglomerate mari în timpul dezvoltării placentei. Într-adevăr, aproximativ 5 % din genomul nostru este preluat de la retrovirusuri, iar placenta este un loc favorabil pentru exprimarea secvențelor acestora, în ceea ce se numește *domesticirea moleculară*.4

Ce îi împiedică pe viruși să ne domine celulele prin încorporarea ADN-ului lor în genomul nostru scopuri proprii și perpetue? În majoritatea cazurilor, genele retrovirale nou integrate sunt reduse la tăcere de un complex de proteine umane cunoscut sub acronimul HUSH. Acest lucru ridică întrebarea cum distinge HUSH ADN-ul "non-self" al retrovirusului de ADN-ul "self" uman. Se pare că porțiunile de secvență necodificatoare care întrerup regiunile care codifică proteine ale genelor umane, numite introni, împiedică reducerea la tăcere de către HUSH. Genele retrovirale, în schimb, nu conțin, de obicei, introni, astfel încât acestea sunt ținte pentru reducerea la tăcere de către HUSH.[5]

Mai recent în evoluție, unele dintre genele noastre provin de la foarte strâns înrudite. După unele calcule, evoluția umană s-a separat de cea a neanderthalienilor în urmă cu aproximativ 700.000 de ani. Un grup diferit de oameni arhaici, denisovenii, s-au despărțit la rândul lor de neanderthalieni în urmă cu aproximativ 500.000 de ani. Ambii hominizi sunt considerați în mod tradițional ca specii separate de *Homo sapiens*. O specie este definită ca un grup de organisme strâns înrudite, asemănătoare între ele, care sunt de obicei capabile să se încrucișeze pentru a produce descendenți fertili. Dovezi recente indică faptul că oamenii au interacționat cu neanderthalienii timp de mii de ani și s-au împerecheat cu aceștia sau cel puțin cu unele specii ancestrale umane intermediare, cum ar fi *H. bodensis*.6 A fost mai mult decât o aventură de o noapte - trebuie să fi crescut familii hibride de-a lungul generațiilor, chiar dacă manierele socrilor erau departe de a fi impecabile.

Termenul biologic pentru capturarea versiunilor genelor din specii înrudite și menținerea lor este *introgresiune*. Ceea ce se întâmplă de fapt, la prima întâlnire, este că copiii sunt hibrizi și conțin un set complet de gene de Neanderthal sau Denisovan pe un set de cromozomi. În timp, împerecherea repetată cu o singură specie, cum ar fi oamenii, diluează contribuția hominizilor antici, dar genele utile, cele cu un avantaj selectiv, pot fi menținute, în special dacă sunt avantajoase pentru supraviețuire.

Există puține diferențe între genomul uman și cel al omului de Neanderthal, dar diferențele subtile pe care le găsim sunt revelatoare. Multe dintre variantele genetice importante pe care le-am dobândit de la neanderthalieni și denisovani funcționează în sistemul imunitar, inclusiv genele receptorilor Toll-like și variantele genei MHC, care controlează calitatea și cantitatea răspunsurilor imunitare.[8],[9]Am dobândit, de asemenea, un impuls imunitar printr-o versiune denisovană a genei TNFAIP3, care reglează răspunsul imunitar.[7] În trecutul nostru îndepărtat a avut loc o acaparare de terenuri care a dat impuls imunității noastre. *Homo sapiens* a ieșit din Africa acum 300 000 de ani, într-o perioadă în care neanderthalienii trăiau deja în Eurasia de aproximativ 100 000 de ani. Europenii și asiaticii actuali au până la 4 % ADN de Neanderthal. Africanii au, în general, mult mai puțin de 1 %. Nu este clar de unde au dobândit africanii aceste gene, deoarece neanderthalienii au trăit departe de ei, dar o posibilitate este ca ele să provină de la oameni care s-au întors din Eurasia în Africa după ce au colectat genele. Prin compararea geografică a distribuției secvențelor ADN antice și moderne, împreună cu unele cercetări genetice, putem găsi indicii cu privire la modul în care unele gene au fost importante pentru modularea răspunsurilor imunitare pe măsură ce oamenii s-au mutat în medii diferite. Am luat gene de la oamenii arhaici și luat mijloacele de întreținere, iar acum a rămas doar unul dintre noi, *sapiens*, *înțelepți.*

Povestea secvențierii ADN-ului uman antic a început în 2008, când Svante Paabo, de la Institutul Max Planck de Antropologie Evolutivă din Leipzig, a reușit să extragă ADN din oase de Neanderthal. Paabo a reușit, de asemenea, să obțină o secvență dintr-un fragment dintr-un os de deget din munții Altai din Siberia. Ceea ce se credea a fi un specimen vechi de 30.000-50.000 de ani, de la un alt neanderthal, s-a dovedit a fi de la un denisovan. În ciuda noțiunii pline de farmec de la Hollywood de înviere a

dinozaurilor din ADN vechi, în realitate, acest lucru este puțin probabil să fie posibil, deoarece ADN-ul vechi de peste 1,5 milioane de ani ar fi prea degradat. ADN-ul umanoizilor de acum mai puțin de 100 000 de ani este, de asemenea, rupt în fragmente minuscule, dar acestea rămân suficient de mari pentru a putea fi interpretate prin metodele moderne de analiză paralelă masivă a secvențelor. Modul în care se realizează acest lucru este următorul. Imaginați-vă că rupeți toate cele 32 640 de pagini ale *Enciclopediei* Britannica* în mici, fiecare doar câteva cuvinte, apoi pierdeți cea mai mare parte a lor. Asamblarea textului ar fi imposibilă, chiar și pentru pasionații de puzzle-uri. Acum imaginați-vă că rupeți 100 000 de *copii identice* ale enciclopediei în fragmente aleatorii de câteva cuvinte și că pierdeți din nou multe. Introduceți toate aceste șiruri de cuvinte în computer și, după un timp, cuvintele ar putea fi asamblate în fraze numite *contigs*. Fragmentele care se suprapun împreună produc o secvență de consens, deoarece rupturile sunt între grupuri diferite de cuvinte. De exemplu, comparând sute fragmente aleatorii : the quick br/uick brown f/wn fox jumped ove/d over th/he laz/e lazy dog for their commonality, *the quick brown fox jumped over the lazy dog* could be assembled and even distinguished from *the lazy dog jumped over the quick brown fox*, if that occurred elsewhere in the text. Dezvoltarea secvențierii ADN a fost atât de rapidă, încât ceea ce dura săptămâni în anii 1980 poate fi realizat acum în câteva secunde de calculatoarele moderne, pe măsură ce miliarde fragmente scurte sunt introduse în asamblare. La fel ca partea din față a casetei puzzle, este util să se aibă la îndemână o copie a secvenței complete ca referință, astfel încât orice secvență bacteriană recognoscibilă, care contaminează inevitabil eșantionul, să poată fi aruncată. Cele mai recente mașini de secvențiere, o minune a nanoingineriei, pot fi conectate la un laptop. ADN-ul este trecut prin porii unui microdispozitiv, câte un fir de ADN pe fiecare por în . Pe măsură ce firul avansează, curentul se modifică pe măsură ce bazele G, A, T și C trec în diferite combinații, iar secvența este citită electronic. Și, după cum s-a explicat mai sus, întrucât sunt citite mai multe mii de copii ale secvenței care se suprapun, orice eroare este eliminată pe parcursul numeroaselor iterații.*

variației MHC

Când Peter Parham, profesor de biologie structurală la Stanford, a intervievat o nouă cercetătoare postdoctorală pentru laboratorul său, Lisbeth Guethlein, s-a întâmplat ca aceasta să menționeze că are o genă MHC rară, HLA-B73. El i-a oferit un loc de muncă și, înainte ca ea să plece de la interviu, a întrebat-o dacă îi poate lua o mostră de sânge. Parham a fost fascinat de HLA-B73 de când a secvențiat-o pentru prima dată în 1993. Moleculele HLA sunt foarte variabile de la un individ la altul, după cum am discutat în capitolul 8, dar HLA-B73 este *afara scalei* ; arată mai degrabă ca o genă de cimpanzeu sau de gorilă care s-a *parașutat* în oameni. Explicația probabilă, pe baza datelor fragmentare, este că a fost introdusă de la o specie veche de hominizi, cel mai probabil un denisovan la unul dintre strămoșii lui Lisbeth, cu mult timp în urmă. Când echipa lui Parham a cercetat mai amănunțit, a găsit alte versiuni ale genelor la denisovani și neanderthalieni care erau rare în Africa, dar comune în Europa și Asia, sugerând că au apărut populația umană după ce am migrat din Africa. Analiza atentă a multor versiuni ale genelor MHC de către această echipă sugerează că peste 50 % la europeni, 80 % la asiatici și 95 % la Papua Noua Guinee sunt variante ale genelor MHC de origine arhaică. Dovada directă este, desigur, dificil obținut, dar, dacă este corectă, explicația probabilă este că, întrucât neanderthalienii și denisovanii au părăsit Africa cu 100 000 de ani înaintea oamenilor moderni, sistemul lor imunitar a avut timp să se adapteze la bolile pe care le-au întâlnit. Când am noi, *Homo sapiens*, în loc să ne mai ia încă 100 000 de ani să ne adaptăm, am luat-o pe scurtătură și am achiziționat câteva versiuni testate de la aceste rude: un pic de cunoaștere locală merge foarte .8 Deoarece moleculele MHC sunt esențiale pentru rezistența la boli, acestea erau candidații principali pentru jefuire.

După cum se explică în capitolul 8, variantele noi ale genelor MHC au un avantaj selectiv. Într-o populație mică, variația MHC este limitată. Studiind populațiile izolate din America de Sud, cercetătorii au descoperit cum ar putea fi maximizată variația genelor MHC. Între 30 000 și 12 000 de ani în urmă, Asia și America au fost conectate printr-un terestru. Primii amerindieni au profitat probabil de scăderea nivelului mării pentru a se deplasa, în trei valuri de populație, din Asia în Canada, fie în bărci, fie pe jos, traversând un teritoriu numit Beringia. Apoi s-au răspândit spre sud, de-a lungul coastei Pacificului, până în America de Sud. Este posibil ca alții să fi urmat o rută maritimă directă peste Pacific[9]. Dovezile arheologice sunt

fragmentare, însă secvențierea ADN-ului a demonstrat în mod convingător o relație puternică între genomul est-asiaticilor și al nativilor americani. Acest lucru este valabil pentru cel mai vechi schelet uman intact din punct de vedere genetic din Americi, datat cu aproximativ 13 000 de ani în urmă şi găsit în peşteri subacvatice din Peninsula Yucatan. Scheletul este al unei fete, numită Naia, după numele nimfei apelor din mitologia greacă. Alte descoperiri arată că populația fondatoare, din care făcea parte ea, s-a desprins din Asia în urmă cu peste 30.000 de ani. Avem tendința de a ne gândi la greutățile colonizării Americilor dintr-o perspectivă europeană; traversarea Munților Stâncoși spre vest într-o căruță acoperită, pentru a ajunge în cele din urmă pe terenul luxuriant al Californiei. Dar călătoria pe care au făcut-o primii coloniști, acum zeci de mii de ani, ar fi fost infinit mai dificilă. Mulți trebuie să fi murit pe drum, iar populațiile indigene din nord și din sud ar putea descinde din mai puțin de o sută de supraviețuitori. Având în vedere că variația genelor MHC în cadrul populației este importantă pentru rezistența la infecții, cum a reușit acest număr de indivizi să supraviețuiască bolii?

Pentru a răspunde la această întrebare, cercetătorii au analizat secvențele MHC ale populațiilor indigene din întreaga Americă, de la Waorani, Kaingang și Guarani din America de Sud la Zuni din nord. Ei au constatat , într-adevăr, Lumea Nouă a fost inițial colonizată de pionieri care aveau secvențe similare cu cele ale unor populații din Asia. Deoarece populațiile migratoare erau atât de mici, acestea erau dezavantajate în ceea ce privește cantitatea de variație MHC pe care o transportau între ele, ceea ce le făcea mai vulnerabile la infecțiile letale. Se pare că soluția biologică a fost de a crea noi variante printr-un proces de amestecare și potrivire a secvențelor disponibile pentru a le rearanja în noi combinații (la fel trăgând de mânerul unui aparat de sloturi, se amestecă simbolurile preexistente în diferite combinații). 10,"

Răspândirea bolilor, adaptarea și MHC

Deși populațiile mici și izolate pot avea o variație genetică limitată, ele au avantajul că sunt disociate de bolile infecțioase a căror răspândire depinde de contactul de la persoană la persoană. Variola, de exemplu, nu s-ar fi răspândit prin intermediul populațiilor dispersate din America, chiar dacă

virusul ar fi fost prezent înainte de sosirea europenilor (nu există nicio dovadă că ar fi fost). Variola major, cauza variolei, pare să fi evoluat în jurul secolului al VIII-lea și să se fi răspândit lent în Asia, Africa și Europa prin intermediul rutelor comerciale. Timp de câteva sute de ani, boala trebuie să fi avut un rezervor doar pe trei continente. Când Cortes a invadat Mexicul, virusul a făcut ravagii printre populațiile indigene care se adunau. În cele din urmă, boala a până la 90 % nativii nord-americani. Populațiile izolate din Lumea Nouă aveau puține șanse, deoarece lipsa expunerii lor anterioare la variante ale virusului însemna că nu avuseseră ocazia să dezvolte anticorpi. Poate, de asemenea, din punct de vedere genetic, nu aveau gama de gene MHC prezente pe alte continente. Este foarte probabil ca europenii să fi exportat rujeolă, ciumă pneumonică și gripă, precum variolă.

Este posibil să se identifice genele supraviețuitorilor care au conferit rezistență la aceste boli? Dintre cele 5 000 de gene umane care par să fie supuse unei presiuni selective puternice pentru diversificare, peste 300 sunt legate de sistemul imunitar. Genele MHC au jucat probabil un rol major, având în vedere variabilitatea lor extremă și funcția lor răspuns la boli. S-au înregistrat unele diferențe între tipurile MHC ale populațiilor indigene și cele provenite din alte părți, ceea ce este compatibil cu un proces de selecție.12 Un studiu a examinat coloniștii olandezi care au migrat în Surinam și care s-au confruntat cu febra galbenă și febra tifoidă. Șaizeci la sută au murit din cauza bolii. Supraviețuitorii păreau să aibă profiluri genetice imunitare diferite în comparație cu populațiile olandeze din care proveneau[13].

Mișcarea globală pe scară largă a oamenilor în lumea noastră modernă a creat un experiment uriaș al naturii care abia începem să ne confruntăm, în încercarea de a înțelege baza genetică a supraviețuirii în epidemii.

Între timp, unul dintre cele mai mari beneficii pe care ni le-a oferit secvențierea ADN este aprecierea faptului că suntem cu toții strâns înrudiți, că facem parte din aceeași familie extinsă.

* Pentru cei născuți după Google și Wikipedia: informațiile erau stocate în cărți mari.

* Este dezolant să ne amintim că progresul în cercetare se face adesea prin mari salturi tehnologice, mai degrabă decât prin experimente atente și gândire profundă. La un moment , secvența genomului uman a furnizat o listă de părți ale unei ființe umane. Acumprovocarea mult, mult mai dificilă este de a determina modul în care aceste părți se potrivesc pentru a face un om.

Tactici diferite

Imunologie comparată

Diferitele specii rezolvă rezistența la boli într-o varietate de moduri diferite. Putem învăța despre imunitate studiind alte specii.

De-a lungul istoriei noastre, ne-am considerat specia superioară, culmea vieții pe Pământ, însă microbii umili ne vor depăși pe termen lung. Pentru a supraviețui, fiecare specie vie, indiferent cât de mică sau nesemnificativă, a trebuit să rezolve problema apărării, a concurenței și a exploatării altora, în propriul său mod sofisticat. Ceea ce am descoperit a permis realizarea unor progrese esențiale în tehnologie.

Apărarea în bacterii

Au bacteriile un sistem imunitar? Într-un fel. Ele sunt predispuse la infectarea de către viruși numiți bacteriofagi sau, pe scurt, fagi*, probabil cele mai abundente ființe vii de pe planeta noastră. La fel ca virușii care ne infectează, fagii își injectează ADN-ul în prada lor pentru a se înmulți. Bacteriile nu se dau pur și simplu la o parte - au o tactică de apărare vicleană. Ele recunosc orice secvență de ADN care nu este proprie. Acest sistem, identificat în anii 1950, a dus la descoperirea enzimelor de restricție, care au fost esențiale pentru inventarea clonării ADN și a biologiei moleculare moderne. Aceste enzime protejează bacteriile prin scindarea oricărui ADN primit în secvențe specifice numite situsuri de restricție. Destul de des, aceste situri sunt secvențe palindromice, cu alte cuvinte se citesc la fel înainte și înapoi. Au fost identificate peste 3 500 de enzime de restricție diferite, dintre care majoritatea au o secvență unică de clivare. De exemplu, una dintre primele descoperite, EcoR1, recunoaște secvența GAATTC. Secvența celuilalt lanț complementar, citit în direcția opusă, este, de asemenea, GAATTC, deoarece G se împerechează cu C și A se împerechează cu T. EcoR1 face o tăiere eșalonată, lăsând patru nucleotide libere, ceea ce este convenabil pentru noi, deoarece este ADN-ul gata să se

împerecheze cu omologii de pe un alt fragment sau cerc de ADN, tăiat cu aceeași enzimă.

-----G - A - A - T - T - C ------

-----C - T - T - A - A - G ------

După tratamentul cu EcoR1:

-----G   A - A - T - T - C ------

-----C - T - T - A - A   G -----

Bacteriile care produc enzime de restricție se asigură că orice astfel de situsuri din propriul ADN sunt modificate chimic prin metilare, ceea ce le împiedică să fie recunoscute și scindate. Orice fag primit este distrus dacă are situsuri goale, neprotejate de această alterare subtilă.

Unele bacterii dispun de un sistem și mai interesant de recunoaștere a sinelui față de non-self, care implică o formă memorie diferită de cea a sistemului nostru imunitar adaptiv avansat. CRISPR-Cas9 a ajuns pe prima pagină a ziarelor pentru că oferă un mijloc de "editare" sau reparare a genelor defecte la om. CRISPR reprezintă un grup de secvențe scurte de ADN din genomul bacteriilor (acronimul *înseamnă clustered regularly interspaced short palindromie repeats*), pe care bacteriile le-au capturat de la fagii invadatori pentru a le stoca ca bibliotecă de referință în propriul ADN. Bacteriile fac copii ARN ale acestor secvențe care se lipesc în mod specific de invadatorului în cazul în care acesta apare din nou, iar enzima Cas9 desparte apoi ADN-ul legat de ARN. Practic, bacteriile dețin o listă neagră de invadatori ca referință a incursiunilor anterioare. Atunci când se divid, ele transmit mai departe biblioteca, ca un set de coduri de bare, pentru a fi recunoscute de descendenții lor. Virușii sunt însă creaturi viclene și ripostează cu propriul lor sistem apărare. Un fag care atacă bacteria holeră, de exemplu, are propria sa bibliotecă de secvențe ADN care se potrivesc cu secvențele ADN CRISPR ale gazdei sale. Fagul utilizează sistemul CRISPR ca o contramăsură, pentru a ataca genele virusului care atacă gazda sa.1 Ca mulți viruși, acesta a preluat de la gazda sa un truc gata făcut și l-a transformat într-un avantaj.

Pentru a exploata CRISPR în laborator, producem un ARN "ghid" care vizează o anumită secvență genomul pe care intenționăm să îl modificăm. Apoi îi adăugăm un fragment personalizat de ADN cu modificarea secvenței dorite, care poate fi o singură literă a codului. Mecanismele de reparare ale celulei încorporează apoi noua secvență în genom. CRISPR-Cas9 este un instrument incredibil de util pentru modificarea genelor la pacienții umani. Acesta promite o modalitate de reparare a genelor defecte care cauzează boli precum fibroza chistică sau celulelor falciforme. Dar există preocupări etice atunci când vine vorba de modificarea genomului uman. Modificările aduse celulelor somatice*, de exemplu pentru a scuti plămânii unui individ de fibroză chistică, sunt acceptabile deoarece nu sunt transmise generației următoare. Însă modificările care afectează spermatozoizii sau ovulele din linia germinală sunt o altă problemă. Unii susțin că modificarea liniei germinale pentru a vindeca anumite afecțiuni genetice grave pentru generațiile viitoare ar trebui să fie permisă, dar cum rămâne cu modificarea altor caracteristici la comandă, cum ar fi înălțimea, culoarea ochilor sau inteligența?[2] În prezent, ingineria liniei germinale umane este considerată neetică și este ilegală în peste șaptezeci de țări.[3] Într-adevăr, un om de știință chinez, He Jiankui, a fost condamnat la trei ani de închisoare pentru lucru.[4]

Nemulțumite de aceste sisteme de apărare, se pare că bacteriile au dezvoltat multe altele[5]. Știm acest lucru deoarece, având capacitatea de a secvenția ADN-ul a mii de bacterii, am constatat că acestea tind să grupeze genele de apărare în "insule de ADN" pe care, în cadrul cercetărilor noastre, le extragem în căutare de comori. Pentru a afla ce fac genele, le introducem în bacterii de laborator, cum ar fi *E. coli*, a căuta modificări ale funcției lor. Arsenale de noi sisteme de apărare au fost descoperite în acest fel. Explorarea genomurilor în acest mod arată că nu ducem lipsă de noi moduri de apărare și de instrumente moleculare pe care le putem exploata. Și cu cât căutăm mai mult, oriunde în viață, cu atât găsim mai multă varietate.

Imunitatea nevertebratelor

"Mănâncă aici - 50 de milioane de muște nu se pot înșela" era o glumă pe afișul unui restaurant în anii 1930, iar versiuni ale meme-ului sunt încă populare. Muștele și gândacii de bălegar mănâncă la propriu fecale, lucru pe

care ni se pare greu de imaginat. îmbolnăvi cu dieta unei muște obișnuite, așa că de ce nu se îmbolnăvesc și ele? Organismul de bază pentru studiul geneticii, al dezvoltării și, mai recent, al imunității, este umila muscă a fructelor, *Drosophila*, iar capacitatea noastră de a manipula ADN-ul acestei muște a condus la înțelegerea evoluției imunității în multe specii.

Drosophila sunt peste tot, dar de obicei trec neobservate. În timp ce scriu, câteva dintre aceste creaturi minuscule se învârt în jurul unei jumătăți de lămâie de pe blatul din bucătăria mea, deși ele tânjesc după drojdia de pe fruct, nu după fructul în sine. încă din 1920, Hermann Muller a câștigat Premiul Nobel pentru că a demonstrat că razele X provoacă mutații *la Drosophila*. Muștele iradiate aveau un aspect normal, dar urmașii lor prezentau defecte ascunse, ceea ce a condus la conștientizarea potențialului nociv al radiațiilor pentru noi. (Universitatea Cambridge se mândrește cu peste treizeci de laboratoare care studiază muștele și chiar cu un "club" al muștelor din Cambridge. Unul dintre motivele pentru care *Drosophila* este un model excelent pentru genetică este faptul că femelele depun până la 100 de ouă pe zi timp de 20 de zile, iar embrionii au nevoie de doar 10 zile pentru a se transforma în adulți fertili. De asemenea, cromozomii lor sunt simpli și dispunem de instrumentele genetice necesare pentru a face din orice genă o țintă ușoară pentru manipulare. Muștele sunt ușor de anesteziat și pot fi examinate cu un microscop de mică putere, folosind pensula unui copil pentru a scoate în evidență diferite mutante. Geneticienii muștei, care sunt foarte creativi, au o tradiție în a inventa nume amuzante pentru mutanți, cum ar fi: *groucho* (peri în plus în ochi, după Groucho Marx); *arici* (embrioni cu peri în plus) și *arici sonic* (înrudit cu ariciul); *indy* (nu sunt mort încă), care trăiește puțin mai mult decât majoritatea; *Ken și Barbie* (fără organe genitale externe vizibile); și *cheap date* (foarte sensibil la alcool). Ecranele lor genetice pentru mutanți sunt relevante pentru noi. Un screening pentru genele care afectează boala Alzheimer, de exemplu, presupune examinarea ochilor multifațetați ai insectelor atunci când cantități mari de proteine amiloide umane sunt exprimate greșit.

A fost nevoie de ceva timp pentru ca sistemul imunitar al muștelor să fie identificat. Având în vedere că sunt atât de mici și au o durată de viață atât de scurtă, cercetătorii au crezut inițial că muștele nu au nevoie de apărare imunitară. Într-adevăr, tipul nostru de imunitate adaptivă (capacitatea de a

produce anticorpi și memorie imună) funcționează doar la vertebrate, adică la 5% dintre animale, iar nevertebratele, inclusiv insectele, păianjenii, viermii se bazează pe sistemul imunitar înnăscut (discutat în capitolul 4). Având în vedere regimul alimentar al muștelor, acestea trebuie să fie deosebit de rezistente la infecțiile bacteriene. La fel ca noi, ele mențin un microbiom intestinal și pun în aplicare mecanisme puternice pentru a reduce infecția[6]. Bacteriile injectate printr-un ac de calibru mic în abdomenul muștelor sunt consumate de macrofage, rana se sigilează printr-un proces de coagulare a sângelui și sunt activate unele proteine ale complementului. Aceste răspunsuri imediate sunt urmate de sinteza unor peptide antimicrobiene puternice, numite defensine, care, asemenea unui detergent, ucid bacteriile prin dizolvarea membranelor lor exterioare. Aceste peptide sunt produse de corpul adipos al muștelor, care este aproximativ echivalent cu ficatul nostru. Un milion de molecule de peptide sunt necesare pentru a ucide o bacterie, dar sunt produse suficiente pentru a fi eficiente împotriva majorității infecțiilor.

Muștele au, de asemenea, celule fagocitare care înghit bacteriile. Organismele pluricelulare au evoluat în urmă cu aproximativ un miliard de ani, ajungând la creaturi atât de diverse precum bureții și elefanții. Dar, deși rudenia lor este atât de îndepărtată în timp, toate aceste organisme au un fel de celule fagocitare, care mănâncă insecte, care, în mod evident, s-au dezvoltat devreme în evoluție, aproximativ în același timp cu evoluția organismelor pluricelulare. Alte mecanisme de apărare ale insectelor nu au un echivalent direct în imunitatea umană, dar sunt recunoscute din alte motive. De exemplu, *Drosophila* folosește melanina, pigmentul din pielea noastră care dă culoarea părului și a pielii, pentru o funcție complet diferită: încapsularea agenților patogeni la locul rănii.7

Două căi metabolice produc defensine la muște. În mod remarcabil, aceste căi sunt similare cu unele din imunitatea înnăscută umană care semnalează "pericolul" și inițiază inflamația. Acestea sunt sistemele care recunosc PAMP[*] de la ciuperci, bacterii și viruși, menționate în capitolul 4. Toll, de exemplu, se leagă de PAMP-uri și se află în fruntea uneia dintre căile care duc la producerea de defensină la muște. Într-adevăr, receptorii umani sunt similari cu Toll *din Drosophila* și sunt denumiți în onoarea sa receptori Toll-like sau TLR. Cealaltă cale, calea imunodeficienței (sau IMD) la muște, este

similară cu un alt inițiator major al inflamației, factorul de necroză tumorală (TNF), ținta medicamentelor cu anticorpi monoclonali pentru prevenirea inflamației în artrita reumatoidă. Calea inflamației declanșate de TNF are două ramuri *la Drosophila* : o ramură duce la inflamație, iar alta o oprește, probabil ca un mecanism de feedback, odată ce inflamația nu mai este necesară. În loc să vizeze TNF, poate că în viitor medicamentele mai inteligente ar putea opri selectiv ramura care duce la inflamație. Descoperirea componentelor acestor căi la muște a însemnat că a fost apoi ușor să se analizeze bazele de date ADN pentru a găsi corespondențe și a descoperi gene înrudite în alte specii. Gene similare pot fi identificate peste tot în biologie, indicând că această cale metabolică este veche.

Un alt organism model de laborator pe care l-am abordat anterior este *C. elegans*, un vierme nematod care se găsește de obicei în sol sau în compost în putrefacție, deși este atât de mic, de aproximativ 1 mm, probabil nu observat niciodată.8 Această creatură minusculă are mai multe avantaje pentru geneticieni: se dezvoltă de la ou la adult în doar trei zile, are o durată de viață de trei săptămâni, iar un singur părinte hermafrodit poate produce 300 de urmași identici genetic. Fiecare individ adult cuprinde exact 959 de celule, fiecare dintre acestea putând fi identificată și urmărită la microscop pe măsură ce viermele transparent se dezvoltă dintr-un ou fertilizat, crescut într-un vas cu bacterii *E. coli*. *C. elegans* blochează infecțiile virale producând o moleculă de ARN "antisens" complementară ARN-ului "sens" produs de virusuri. Degradarea ARN-ului viral este indusă prin împerecherea acizilor nucleici.

Viermii *C. elegans* mănâncă bacterii, deci trebuie să le deosebească pe cele nutritive de agenții patogeni dăunători. Noi nu avem nicio problemă în a le spune copiilor noștri ce alimente îi vor îmbolnăvi și se pare că acești viermi minusculi au, de asemenea, o strategie pentru a-și informa descendenții cu privire la organismele periculoase. Pentru a descoperi acest lucru, cercetătorii au hrănit viermii cu alimente cu diferite componente ale bacteriilor dăunătoare[9]. În mod remarcabil, ei au descoperit că o moleculă mică de ARN din bacterie, numită P11, care nu este în sine dăunătoare, trece din intestinul viermilor la ouăle și sperma acestora și, ulterior, la un neuron care controlează comportamentul de evitare. Mai mult, prezența sa în celulele reproductive face ca și generațiile următoare să evite bacteriile

dăunătoare. Într-un fel, acest vierme face ceea ce facem noi pentru a identifica bacteriile periculoase prin verificarea elegantă a secvențelor, fără a ridica o pipetă.

Păsări și pești

La fel ca muștele, vulturii au diete pe care noi le-am găsi dezgustătoare. De ce nu se îmbolnăvesc? Pur și simplu, au stomacuri puternice! Se pare că își tolerează meniurile dificile în parte datorită tractului gastrointestinal alarmant de acid, cu o microbiotă diversă dominată de bacterii care ar fi patogene pentru majoritatea vertebratelor[10]. De fapt, beneficiază de pe urma bacteriilor care descompun cadavrele pe care le consumă și sunt extrem de tolerante la toxinele bacteriene.

Multe alte specii nu sunt atât de pretențioase ca noi în ceea ce privește alimentația lor. Poate că au sisteme imunitare superioare, dar pot exista explicații mai simple. De exemplu, tractul digestiv al multor carnivore este scurt și neted, astfel încât alimentele petrec foarte puțin timp în mucoasă, unde bacteriile trebuie să se pentru a avea timp să se dividă în număr suficient. Avem stomacuri extrem de sensibile și solicităm inspectorilor să ne verifice restaurantele pentru cel mai mic semn de infestare. Din biroul meu, pot vedea mierle care beau apă murdară dintr-o baltă, în timp ce mulți dintre noi cumpărăm apă în sticle de plastic, în credința greșită că este mai pură decât cea la robinet.

Deși evoluția păsărilor și a mamiferelor a divergent cu peste 200 de milioane de ani în urmă, principalele componente ale sistemelor lor imunitare sunt similare. Găinile sunt probabil cele mai studiate păsări, pentru genetica lor, imunitatea lor și virusurile canceroase. În plus, ouăle oferă o modalitate de producere a vaccinului antigripal, ceea ce este convenabil, dar uneori problematic, deoarece, atunci când este crescut în ouă, virusul poate suferi mutații. În prezent, în lume există aproximativ zece găini pentru fiecare dintre noi. S-ar putea spune că, din punct de vedere biologic, găinile au mai mult succes decât noi, deși depinde cum definiți succesul. Puiul domestic din farfuriile noastre este un derivat al păsărilor roșii din junglă, dar nu ați confunda unul dintre acestea cu un pui de carne, care trăiește doar câteva săptămâni și are o masă de cinci ori mai mare.

Apărătorii bunăstării animalelor denunță creșterea în masă "eficientă" a păsărilor pentru industria cărnii de pui. Îngrijorătoare este și starea sănătății lor imunitare. Ca și alte animale domestice, puii de crescătorie au fost crescuți pentru a maximiza profitul. Lipsa diversității face ca puii să fie mai vulnerabili la răspândirea rapidă a bolilor, așa cum demonstrează problema eliminării a milioane de păsări atunci când gripa, creând un rezervor masiv de virus. De asemenea, în unele țări, predominanța infecției cu *Salmonella* la puii de carne necesită spălarea lor cu clor[12].

Un animal mai neobișnuit utilizat pentru studierea imunității este peștele zebră, numit astfel datorită dungilor orizontale ale corpului. Acești pești mici de apă dulce împart aproximativ 70% din genele lor cu noi, dar, la fel ca *C. elegans*, se reproduc rapid (la fiecare 10 zile) și produc până la 300 de ouă odată. Unele mișcări și reacții ale celulelor din cadrul embrionului de pește zebră pot fi vizualizate direct la microscop, deoarece acesta este practic transparent optic. Lalita Ramakrishnan de la Laboratorul de biologie moleculară din Cambridge folosește peștele zebră pentru a studia tuberculoza. Stați puțin - peștii nu au plămâni, așa? Este adevărat, dar suferă de infecție cu micobacterii, aceeași familie de bacterii care provoacă tuberculoza la om. Această boală merită mai multă atenție în zilele noastre, deoarece, în 2012, s-au înregistrat 8,6 milioane de cazuri de tuberculoză activă la nivel mondial - dintre care jumătate de milion rezistente la medicamente - și a fost cauza a 1,3 milioane de decese. Sistemul imunitar al peștelui zebră, atunci când este infectat cu micobacterii, reacționează într-un mod similar cu al nostru - bacteriile sunt , agregate, într-o structură celulară numită granulom. După cum s-a menționat în capitolul 5, s-a presupus că granuloamele sunt încercarea noastră de a confina bacteriile pe care nu le-am putut distruge, dar lucrări recente sugerează că poate bacteriile pot induce ele însele granuloame pentru a-și promova creșterea și diseminarea, făcându-ne să tușim[13].

Ne place să credem că sistemul nostru imunitar, cu capacitatea sa de a rearanja genele pentru a produce anticorpi, este "avansat". La vertebratele cu maxilare ca noi, diversificarea genelor a fost anunțată de capturarea genelor RAG, așa cum am discutat anterior. Prin urmare, a fost o surpriză să constatăm că speciile *primitive*, cum ar fi lampredele fără fălci și hagfish, au rezolvat în mod independent și într-un mod diferit problema producerii

de secvențe proteice diverse dintr-un grup limitat de gene. Aceste specii produc un set de receptori variabili pentru antigene asamblând o genă din casete de sute de fragmente variabile donatoare, care sunt apoi combinate și copiate în tulpina principală pentru a obține ceea ce se numește diversitate combinatorie[14]. Acest asamblare patchwork are ca rezultat un repertoriu final de peste 10^{14}unități, comparabil ca număr cu diversitatea imunoglobulinelor umane. Mecanismul pare să fi evoluat complet independent de sistemul nostru, deoarece implică un proces cunoscut *sub* numele de *conversie genică*.

Urmăriți orice documentar despre viețuitoarele din ocean și veți fi mereu uimiți de varietatea formelor și a adaptărilor. Cercetătorii au fost surprinși să descopere că umilului cod de Atlantic îi lipsesc genele pentru MHC clasa II și CD4, cu alte cuvinte o parte din mașinăria standard a celulelor T helper.[15] Dacă am pierde această capacitate, nu am rezista prea mult, deoarece nu am fi capabili să rezistăm infecțiilor. Compensarea pentru această pierdere pare să fie expansiunea genelor MHC de clasă I și dependența de imunitatea înnăscută. Aceste creaturi de adâncime au dezvoltat o formă unică de parazitism sexual pentru reproducere, în care masculul micuț se agață de corpul gigantic al femelei și este asimilat lent de aceasta, inclusiv testiculele sale care sunt apoi folosite pentru a genera urmași. Secvențierea ADN-ului a dezvăluit motivul pentru care femelele nu resping țesutul străin al masculului: efectiv, acești pești nu au un sistem imunitar adaptiv, inclusiv gene MHC și gene RAG pentru rearanjarea genelor anticorpilor.

Imunitatea plantelor

Niciunul dintre noi nu ar fi aici dacă nu ar fi fost plantele, însă cercetarea în domeniul imunității plantelor a fost subfinanțată timp de multe decenii. Generațiile viitoare se vor întreba de ce am fost atât de îngăduitori în ceea ce privește bolile plantelor, în condițiile în care suntem complet dependenți de plante pentru hrană, medicamente și multe altele pentru bunăstarea noastră.

La fel ca cea mai mare parte a regnului animal, plantele se bazează pe imunitatea înnăscută. Nu există celule imunitare circulante, nu există

anticorpi, dar au unele caracteristici comune cu noi. Ele au sute de receptori diferiți de recunoaștere a modelelor, înrudiți cu receptorii Toll din insecte și oameni, afișați pe suprafața celulelor lor, pentru a recunoaște ciupercile, bacteriile și virușii. În interiorul celulelor plantelor există molecule care recunosc acizii nucleici primiți de la agenții patogeni. Atunci când sunt amenințate, plantele produc substanțe chimice care otrăvesc agenții patogeni și au adaptări fizice pentru apărare, cum ar fi cuticulele și pereții celulari mai groși. De asemenea, plantele dispun de mecanisme-cheie pentru a se apăra împotriva agenților patogeni prin reducerea la tăcere a genelor lor printr-un proces numit interferență ARN. 17

Plantele și unele insecte, cum ar fi albinele, au un alt truc inteligent în comun: sunt capabile să își pregătească urmașii pentru provocările cu care s-au confruntat ei înșiși[18]. (Noi facem acest lucru într-o limitată, deoarece o parte din anticorpii mamei traversează placenta folosind un receptor special adaptat, receptorul Fc neonatal și alți anticorpi sunt transferați în laptele , iar anumite păsări și pești depozitează anticorpi în ouă). Ceea ce este remarcabil în ceea ce privește stimularea imunității la plante este faptul că aceasta stimulează nu numai generația următoare, ci și generația următoare. În mod similar, activitatea antimicrobiană a puietului de bondar este stimulată de factorii transferați în ou. Nivelul de stimulare transgenerațională depinde de nivelul de amenințare sau de numărul de ori în care planta-mamă sau albina este expusă amenințării. Acest lucru are sens, deoarece activarea sistemului imunitar al oricărei specii, inclusiv al nostru, pune presiune pe resursele de speriat. În consecință, plantele pregătite împotriva anumitor amenințări au un randament redus în absența amenințării sau sunt mai vulnerabile la alte tipuri de amenințări, deci există un compromis. În mod similar, la albine, protecția are un preț: dacă mama a fost expusă unui agent patogen bacterian, o anumită cale biochimică este declanșată în detrimentul alteia, iar urmașii sunt apoi mai sensibili la atacul unor paraziți precum tripanosomii. Nu este clar modul în care memoria imună înnăscută este transmisă prin generații. Modificările secvenței genomului sunt excluse, astfel încât pare mai probabil ca mecanismele epigenetice să fie în acțiune, modificând chimic genele, prin mecanisme precum metilarea sau modificarea proteinelor care decorează ADN-ul, numite histone.

Rolul aspirinei în imunitatea plantelor a fost stabilit în 1979, când Raymond White de la Rothamsted Research[1] a descoperit că injecțiile cu aspirină împiedicau multiplicarea virusului mozaicului tutunului[19]. Nivelurile de acid salicilic cresc în majoritatea plantelor atunci când acestea sunt infectate, deoarece acesta se leagă de o serie de proteine pentru a semnala o schimbare în activitatea lor. Odată infectate, plantele au alte semnale *de chemare la arme*, dar acidul salicilic este multifuncțional și are alte roluri în plante, în afară de răspunsul imunitar.

Ce legătură are acest lucru cu noi? Ei bine, aspirina acționează la om prin blocarea activității proteinelor numite ciclooxigenaze, care produc prostaglandine, compuși asemănători hormonilor care, la rândul lor, induc inflamația[1] Consumăm 100 de miliarde de comprimate de aspirină pe an - ceea ce înseamnă o mulțime de dureri de cap. Se apreciază din ce în ce mai mult faptul că, la fel ca în plante, acidul salicilic are alte ținte la om[20] Este o coincidență faptul că hormonul vegetal acidul salicilic are efecte atât la plante, cât și la om? Multe animale, inclusiv noi înșine, plante și suntem expuși în mod regulat la acid salicilic. Utilizarea salciei ca analgezic este cunoscută de mii de ani, iar Hipocrate a prescris scoarță de salcie în urmă cu 2 500 de ani, cu mult înainte ca societățile farmaceutice să se apuce de acest lucru. O idee interesantă este aceea că substanța chimică din dieta animalelor care mănâncă plante a condus în timp la evoluția receptorilor țintă în noi, ca un fel de medicament "natural". Cu alte cuvinte, în speciile noastre strămoșești îndepărtate, a evoluat o moleculă receptoare, concepută pentru a răspunde la ceva din natură. Este posibil ca unele animale să fi evitat să găsească salcie pe care să o mestece, deoarece par să fi evoluat pentru a produce singure acid salicilic20.

Atunci când vă vedeți pisica mâncând iarbă în grădină, s-ar putea să fie cu un scop diferit, deoarece iarba nu are acid salicilic. O teorie este că este Alka-Seltzer-ul naturii, ajutând la digestie sau, alternativ, inducând vărsături pentru a îndepărta paraziții.

Mama mea era o adeptă a aspirinei cu mult înainte ca o doză zilnică mică să fie recomandată pentru a preveni atacurile de cord, accidentele vasculare cerebrale și cancerul. Ea punea comprimatele în apa dintr-o vază cu flori tăiate și, ca un copil mic, mă întrebam dacă plantele suferă de dureri de cap.

Ingredientul activ, acidul salicilic, își trage numele de la Salix, arborele de salcie, pe care nativii americani îl foloseau ca . Desigur, salcia nu produce medicamentul doar în beneficiul nostru. Un indiciu al rolului său este furnizat de o sursă improbabilă, crinul voodoo gigant, care crește în mod normal pe insula indoneziană Sumatra[21]. Localnicii îi spun "*bunga bangkai*" sau floarea cadavrului, din cauza mirosului său revoltător. Un exemplar din casa palmierilor din grădina botanică a Universității Cambridge înflorește doar o dată la câțiva ani. Uneori i se spune "Amorphophallus lily", dar cum această denumire se traduce prin "*penis deformat*", vom rămâne la "Voodoo Lily". Vestea înfloririi sale atrage cozi lungi de admiratori veniți să simtă mirosul de carne în putrefacție! Înflorirea de formă ciudată se încălzește pe măsură ce devine fertilă, atrăgând muște mortuare pentru a poleniza florile. Acest radiator botanic necesită o rată de respirație la fel de rapidă ca cea a unei păsări colibri în zbor. Chiar înainte de înflorire, nivelul de acid salicilic din plantă crește de 100 de ori față de nivelul normal pentru a declanșa creșterea necesară a respirației, o observație care a stabilit că acidul salicilic este un hormon vegetal, o moleculă de semnalizare.

Există la fel de multe sisteme imunitare ca și specii, multe moduri de a rezolva probleme de apărare similare. Oricât de interesante ar fi acestea, poate vă întrebați de ce cheltuiesc bani pentru cercetarea unei întregi grădini zoologice de creaturi. Răspunsul la această întrebare este că merită să înțelegem alte specii, după cum am văzut din exemplele enzimelor de restricție și CRISPR-Cas9 în bacterii. Un alt exemplu poate veni de la țânțari. Parazitul malariei este transmis oamenilor prin înțepătura țânțarilor femele care iau o masă de sânge. Pe malul lacului Victoria din Kenya, cercetătorii au descoperit un tip de ciupercă, *Microsporidia*, care trăiește în intestinele și organele genitale ale țânțarilor, unde poate pregăti sistemul imunitar împotriva paraziților care provoacă malaria. Această descoperire are potențialul de a eradica malaria prin eliberarea *în masă* a sporilor microsporidiei pentru a infecta țânțarii și a ucide astfel parazitul malariei[22].

Studierea sistemelor de apărare ale altor organisme decât noi înșine ne ajută să învățăm despre propria noastră imunitate. Iar efectele secundare au fost inestimabile. De exemplu, cercetările de tip "blue-sky" privind enzimele de restricție și CRISPR-Cas9 au stimulat progrese interesante în biologie și

sănătate. În capitolul următor vom vedea cât de inteligente sunt organismele în ceea ce privește eludarea sistemelor imunitare ale gazdelor lor și dacă putem învăța mai multe din trucurile lor.

* Pluralul de fagi este fagi, sau fag, alegeți.

* "Somatic" se referă la orice celulă din organism, cu excepția spermatozoizilor și ovulelor, celulele germinale. Mutațiile din celulele somatice pot afecta individul, dar nu sunt transmise urmașilor.

* Reamintire - PAMP reprezintă un model molecular asociat agenților patogeni: molecule comune grupurilor de microbi care sunt esențiale pentru supraviețuirea lor și care nu se găsesc în gazdă.

* Fondată în 1843, este cea mai veche instituție de cercetare agricolă din lume.

t Utilizarea pe termen lung a acidului salicilic provoacă probleme de stomac și aspirina este o versiune mai plăcută, acidul acetil-salicilic.

1

Alexander Pope, Eseu despre om, Epistola II (1734).

Zbor sub radar

Evasionarea apărării

Microbii și tumorile folosesc modalități creative de a infecta și de a se sustrage atacului imunitar.

Microbii au caracteristici care le permit să se sustragă mijloacelor de apărare și care sunt atât de evidente încât tindem să trecem cu vederea, cum ar fi dimensiunea, viteza de replicare și variația. Prin definiție, microbii sunt suficient de mici pentru a fi invizibili cu ochiul liber. Din moment ce nu suntem conștienți de prezența lor, trebuie să ne bazăm pe indicii vagi, cum ar fi mirosul și gustul de materie în putrefacție. Nimeni nu ar fi putut bănui că ei sunt cauza bolilor înainte de 1676, când pionierul microscopist Antonie van Leeuwenhoek a observat micile *animalcule*. Chiar și cu ceea ce știm acum, avem tendința de a oscila alternativ între a nu bănui contagiunea și a ne teme ea. Cu cât aflăm mai multe despre modul în care microbii ne infectează și cum reacționăm noi, cu atât ar trebui să fim mai capabili să stabilim o relație sănătoasă cu inofensivi, ferindu-ne în același timp de cei dăunători.

Mulți agenți patogeni periculoși exploatează nevoia noastră de interacțiune, iar majoritatea infecțiilor sunt răspândite prin contact fizic sau prin aerosoli. Acum trăim în populații atât de dense încât nu putem evita contactul cu străinii și microbii lor nici dacă am încerca și, în orice caz, contactul uman este esențial pentru bunăstarea și supraviețuirea noastră. 1 Ne place sau nu, s-ar putea să trebuiască să ne obișnuim să purtăm măști faciale, deoarece apar epidemii respiratorii periculoase precum Covid-19. În mod ironic, cel puțin jumătate dintre delegații la o mare conferință de imunologie a bolilor la care am participat recent întors acasă răciți după ce au călătorit în avioane pline fără măști, dând mâna și îmbrățișând colegi de mult dispăruți. Ar fi trebuit să știe mai bine, dar există multe alte circumstanțe ale vieții moderne în care infecția este răspândită, inclusiv grădinițele și grupurile de joacă pentru copii.

Microbii rezistenți

Unele bacterii și ciuperci rezistă încercărilor de eliminare, formând spori care, dacă nu sunt tratați corespunzător, pot germina și deteriora conservele alimentare luni sau ani mai târziu. Sporii fungici (mucegai) reprezintă o problemă deosebită în locuințele umede, deoarece pot provoca probleme respiratorii, reacții alergice pe piele sau crize de astm. Aceștia pot provoca chiar moartea unei persoane cu un sistem imunitar slăbit. Rezistența vieții microbiene l-a determinat pe controversatul astronom Fred Hoyle să propună că microbii au ajuns pe Pământ ca pasageri pe comete sau meteoriți și că prima formă de viață a început în spațiu.2 În acest caz, ar trebui să fie extrem de rezistenți, dar nu trebuie să fie spori latenți: cercetătorii au atașat *Deincococcus radiodurans*, cunoscută și *sub* numele *de bacteria Conan*, la exteriorul Stației Spațiale Internaționale, expunând coloniile la temperaturi extreme, presiuni atmosferice și radiații[3]. Faptul că aceste bacterii au supraviețuit acestei încercări timp de trei ani face ca ideea lui Hoyle să fie poate mai puțin absurdă decât au susținut unii[4].

Un exemplu bizar în care războiul întâlnește microbiologia sporilor este Operațiunea Vegetariană, denumită destul de incongruent. În 1942, un plan militar britanic a fost pus la cale pentru a împrăștia în Germania prăjituri din semințe de in infectate cu spori de antrax[5]. Toxina antraxului perturbă sistemul imunitar, permițând *Clostridium anthracis* să prolifereze și să ucidă gazda; aceasta apare în cartea Exodul ca a cincea plagă a Egiptului. Prăjiturile urmau să fie mâncate de vite pentru a provoca o alimentară. A existat o mică problemă în sensul că vitele ar fi fost mâncate nu numai de naziști, ci și de milioane de cetățeni germani, ceea ce ar fi dus la o pierdere mai mare de vieți omenești. Testele de fezabilitate au fost efectuate pe Gruinard, o insulă nelocuită de pe coasta de vest a Scoției. Optzeci de oi au fost transportate pe bărci cu vâsle, iar canistre pline cu spori de antrax au fost trase de mortiere asupra insulei. O capsulă cu spori a fost lansată de un bombardier Wellington. Toate cele șaizeci de oi au murit în câteva zile, iar experimentul a fost declarat un mare succes. Abia după finalizarea acestui exercițiu s-a realizat că, dacă planul ar fi continuat, insula, ca să nu mai vorbim de orașele germane, ar fi fost nelocuibilă timp de decenii. Sporii bacterieni sunt extrem de rezistenți și supraviețuiesc aproape pe termen nedefinit în absența unei surse de hrană și apă, ceea ce face o provocare

dificilă în conservele alimentare. Unele au fost cunoscute ca producând bacterii viabile după extragerea din chihlimbar antic6 și au fost implicate într-un focar de antrax la renii din Arctica, deoarece carcasele animalelor infectate au fost scoase la iveală de topirea permafrostului[7]. Insula otrăvită a rămas în afara limitelor, dar acest lucru nu i-a împiedicat pe doi turiști, germanul Peter Schultz și belgianul Paul Dewet, să vâslească pentru un loc de pescuit și un picnic. La întoarcere, au fost întâmpinați de agenți în echipament EPI care i-au dezbrăcat de haine și i-au spălat cu dezinfectant. În 1945, proprietarul insulei Gruinard a cerut să i se restituie insula, dar guvernul a în carantină pe o perioadă nedeterminată, sau cel puțin până când a fost decontaminată, după i-a promis că poate cumpăra înapoi pentru cele 500 de lire sterline pe care le-a plătit pentru ea. În 1981, un grup cu numele de cod Operation Dark Harvest a cerut guvernului să decontamineze Gruinard și, pentru a le sublinia punctul de vedere, saci de pământ luați de pe insulă au fost aruncați la Porton Down, instituția militară britanică de luptă împotriva germenilor, precum și la conferința anuală a Partidului Conservator din Blackpool, pentru o bună măsură. Acest lucru a determinat luarea unor măsuri și, în 1986, după îndepărtarea stratului superior de sol, au fost aplicate tone de formaldehidă în apă de mare pentru a decontamina solul murdar. Pentru a testa eficiența, a fost folosită o turmă de oi, ca niște proverbiali canari de mină de cărbune, și, spre marea ușurare a tuturor, nicio oaie nu a murit. Gruinard a fost declarat oficial sigur la 24 aprilie 1990 și a fost revândut proprietarului inițial pentru suma simbolică convenită. Încă nu a fost inclus ca destinație în broșurile de vacanță.

Paraziți inteligenți

Unii microbi sunt pur și simplu greu de evitat. În desene animate precum *Tom și Jerry*, ca și în viața reală, pisicile sunt obsedate de urmărirea șoarecilor, iar un parazit numit *Toxoplasma* exploatează acest comportament. Până la jumătate dintre noi suntem infectați cu *Toxoplasma gondii* și până la 40 % din carnea pe care o consumăm conține acest organism. Succesul său se datorează parțial gamei largi de gazde pe care le poate ocupa, inclusiv pisici și câini, iepuri, delfini, vidre de mare, rozătoare, păsări, urși, rumegătoare, căprioare și oameni. Aceasta se datorează, de asemenea, capacității sale de a rămâne nedetectată de sistemul imunitar, dar, în același timp, de a modifica comportamentul gazdei pentru a facilita

transmiterea sa, în ceea ce a fost numită *ipoteza* manipulării8 , o modalitate bizară de a asigura că este transmisă următoarei gazde. Pisicile sunt gazdele *definitive* ale *Toxoplasma*, singura specie la care ciclul de viață se încheie prin împerechere. Toxoplasma se dezvoltă în celulele intestinale ale pisicilor, ceea ce duce la eliminarea de oochisturi extrem de infecțioase în fecalele acestora. La gazdele *intermediare*, cum ar fi șoarecii, are loc o reproducere asexuată rapidă, care produce forme latente ale parazitului, numite bradyzoiți, care se fixează în creierul animalului. Ciclul de viață se încheie numai atunci când o pisică mănâncă creier de șoarece infectat cu bradizoiți, astfel încât o presiune selectivă puternică pentru a se asigura că acest lucru se întâmplă.

Se crede că, pentru a promova acest ciclu de viață, parazitul manipulează creierul șoarecilor și șobolanilor pentru a-i face pradă ușoară pentru pisici! De ce bănuim acest lucru? Șoarecii și șobolanii au de două ori mai multe gene pentru receptorii olfactivi decât noi și un simț al mirosului incredibil de dezvoltat, în special al urinei. Ei au chiar gene pentru a produce proteine speciale în urină pentru a ajuta în această practică și fac depozite de urină individuală pentru a-și teritoriul. În mod normal, urina de pisică este un semnal de pericol care avertizează orice rozătoare care se respectă să se țină la distanță. Dar rozătoarele de laborator infectate cu *Toxoplasma* nu se feresc de urina pisicii și devin mai puțin temătoare de pisici. Ele devin o pradă ușoară. Odată ce șoarecele domesticit și infectat este mâncat de pisică, ciclul de viață al *Toxoplasma* poate reîncepe în noua sa gazdă.

Această scădere a capacității de apărare a șoarecilor infectați cu *Toxoplasma* pare să se datoreze remodelării conexiunilor dintre neuronii din creierul lor, modificând funcția cerebrală a șoarecilor pentru a elimina teama lor înnăscută. Această capacitate bizară a *Toxoplasmei* de a influența comportamentul gazdei sale a sugerat unor cercetători că infecția *cu Toxoplasma* ar putea contribui la unele simptome psihiatrice, cum ar fi schizofrenia sau tulburarea bipolară, la jumătate dintre noi infectați cu organismul. Un studiu care a folosit chestionare de testare a personalității a găsit dovezi care întăresc unele stereotipuri familiare: bărbații infectați cu *Toxoplasma* sunt mai predispuși să nu respecte regulile, iar femeile devin mai călduroase și mai moraliste.9 Dar atenție, alte studii concluzionează că puține dovezi care să lege *Toxoplasma* de tulburările psihiatrice.

Infecția cu *Toxoplasma ne* afectează comportamentul și *ne face* mai puțin temători de pisici sau ne afectează comportamentul în alte moduri? Acest lucru este dificil de determinat la oameni, cu excepția cazului în care infecția îi îndeamnă pe oameni să își lase economiile de-o viață în casele pisicilor. Conform unor articole de ziar, unui câine vagabond negru i s-au lăsat 10 milioane de euro atunci când stăpâna sa în vârstă de nouăzeci și patru de ani s-a asigurat că iubitul Tommaso se va bucura de o viață de lux, fără să mai fie nevoit să ridice o gheară de furie pentru a mai vâna șoareci 10.

Plasmodium falciparum, parazitul care provoacă malaria, este un bun exemplu de microb care reușește să zboare sub radarul sistemului imunitar al gazdei sale. Această specie a co-evoluat cu oamenii de aproximativ 100 000 de ani și s-a extins rapid în ultimii 10 000 de ani, cam din momentul în care agricultura a început să se dezvolte. După cum s-a menționat în capitolul 1, este un parazit cu un mare succes, care face ravagii în special în Africa subsahariană, unde se înregistrează 90 % din cele 200-500 de milioane de cazuri anuale.

Parazitul *P. falciparum* are un ciclu de viață complex în gazdele sale umane și țânțari, iar răspunsul imun la infecție este la fel de complicat. O parte din patologie se datorează unui dezechilibru al citokinelor care provoacă inflamația. Dintre diferitele modalități ale parazitului de a se sustrage imunității, cum ar fi blocarea lizei de către complement, cel mai intrigant mecanism este variația antigenelor sale, evitând astfel recunoașterea de către anticorpi. O parte din ciclul de viață al organismului are loc în interiorul celulelor umane, pe care parazitul le modifică pentru a preveni recunoașterea sa de către sistemul imunitar. Proteina PfEMP1 este codificată de o familie diversă de aproximativ șaizeci de gene *Var*. Diversitatea familiei de gene *Var* este amplificată în continuare prin mecanisme care amintesc de modul în care celulele B modifică anticorpii pe care îi produc. Parazitul modifică frecvent gena *Var* pe care o utilizează pentru a sintetiza PfEMP1. Rezultatul este că un individ infectat poate dezvolta imunitate pe termen scurt, pentru ca apoi să sufere de valuri suplimentare de activitate imună pe măsură ce noua proteină PfEMP1, pentru care nu au fost produși anticorpi, este exprimată, de unde evoluția fluctuantă a bolii.

Un alt exemplu clasic de țintă în mișcare, prin intermediul variației antigenice, este cel al *tripanosomilor*, organismele care provoacă boala somnului și boala Chagas. Acestea se replică în fluxul sanguin și sunt decorate cu un strat de glicoproteină de suprafață variabilă, VSG. Sistemul imunitar uman răspunde eficient la VSG ca antigen străin, dar organismul are peste o mie de gene care codifică pentru diferite variante de VSG și numai o versiune este exprimată în orice moment, ceea ce reprezintă o țintă mobilă.

Viruși inteligenți

Există și alte exemple mai puțin extreme în natură de microbi care manipulează pe ascuns comportamentul gazdei lor pentru a obține avantaje. Infecțiile respiratorii, de exemplu, induc strănutul și tusea, care favorizează transmiterea virusului care provoacă simptomele. Remediile pentru răceală și gripă sunt adesea criticate ca fiind ineficiente, deoarece tratează mai degrabă simptomele decât boala, însă blocarea simptomelor are o valoare, fie și numai de dragul persoanei care stă lângă noi în autobuz. Sloganul "Tusea și strănutul răspândesc bolile" a fost inventat în timpul Primului Război Mondial, dar abia mai târziu s-a realizat o tuse produce 3 000 de picături infecțioase, iar un strănut 40 000, care se pot răspândi pe o distanță de aproximativ 1,5 metri.11

Virușii gripali pot avea și alte modalități de a ne influența subtil comportamentul și imunitatea. Un studiu, de mici dimensiuni, sugerează că, inițial, gripa ne face mai sociabili, manipulându-ne să ne amestecăm și, astfel, să răspândim infecția.[12]Dar, așa cum am discutat în capitolul 14, virusul gripal are modalități mai directe de a dezavantaja apărarea imunitară, prin schimbarea frecventă a antigenelor sale. Iar SARS-CoV-2 este contagios timp de câteva zile înainte de apariția simptomelor, în timp ce noi mergem la petreceri, fără să știm prietenii fără nicio grijă.

Virusul SIDA, HIV, este cunoscut pentru faptul că eludează și dezactivează sistemul imunitar al gazdei sale. După infectare, virusul se replică în celulele T ajutătoare și le omoară. Pe măsură ce numărul de celule T scade, există mai puțin ajutor pentru a stimula producția de anticorpi de către celulele B și celulele T citotoxice, iar imunodeficiența se . Miliarde de

dolari au fost investite în încercarea de a dezvolta un vaccin eficient. Problema este că HIV suferă variații continue prin mutații în cadrul individului infectat, astfel încât, deși sunt produși anticorpi neutralizanți împotriva unei tulpini a virusului, apar alte tulpini și virusul rămâne liber. HIV suferă mutații foarte rapide deoarece enzima utilizată pentru replicarea genomului său este predispusă la erori. Suntem obișnuiți să considerăm erorile în replicarea genomului ca fiind un lucru rău, dar în cazul HIV acestea sunt avantajoase. La un pacient infectat cu HIV, în fiecare zi sunt generate până la un milion de secvențe virale distincte, astfel încât oportunitatea de a scăpa de imunitate, prin producerea de peptide care nu se mai leagă de moleculele MHC, este enormă - astfel încât HIV devine o țintă în mișcare, pe măsură ce unii dintre virușii mutați trec de sistemul de apărare.

Din fericire, datorită, în parte, lobby-ului persistent al comunităților infectate, dezvoltarea medicamentelor pentru HIV a fost un mare succes și peste douăzeci și cinci de compuși antivirali au fost aprobați pentru a fi utilizați la pacienți.

Medicamentele nu reprezintă un leac complet, deoarece virusul rămâne în pacient, dar țin la distanță. Pe măsură ce suferă mutații, virusul poate deveni rezistent la un singur medicament. Soluția constă în administrarea simultană a mai multor medicamente, făcând dificilă dobândirea de către virus a rezistenței la medicamentele în același timp. Această abordare a avut un efect dramatic asupra speranței de viață a pacienților cu HIV. Inițial, tratamentul cu medicamente combinate a fost costisitor, dar presiunea exercitată asupra companiilor farmaceutice și ajutorul generos din partea Fundației Gates și a Organizației Mondiale a Sănătății au făcut ca acesta să devină accesibil.

Prețul noilor medicamente este o problemă controversată. ACT UP - AIDS Coalition to Unleash Power - a promovat demonstrații pentru a determina companiile farmaceutice să medicamentul azidotimidină (AZT) persoanelor cu HIV/SIDA la un preț accesibil. Frustrată de lipsa reacție din partea marilor companii farmaceutice, ACT UP a decis în 1989 să atace din New York. Securitatea era laxă la acea vreme. Mai mulți demonstranți au reușit să intre în atunci când o falangă de investitori se afla afară pentru o pauză

de țigară. ora stabilită, aceștia au declanșat goarne asurzitoare și au desfășurat bannere. Patru zile mai târziu, prețul AZT a fost redus. Presiunea asupra companiilor farmaceutice pentru a capitula a fost susținută de Yusuf Hamied, "Robin Hood" al medicamentelor și președinte al unei companii farmaceutice din Bombay, Cipla, care a amenințat că va ignora drepturile de brevet și va produce medicamente antivirale generice ieftine pentru cei care nu își puteau permite prețul cinci cifre.13 Poveștile despre presiunea asupra companiilor pentru a face medicamentele accesibile celor infectați sunt descrise în filmul din 2013, *Fire in the Blood*.

Deoarece oamenii sunt o gazdă nouă pentru HIV, nu am dezvoltat modalități de a trăi cu acesta, așa cum au făcut alte specii. Unele specii de maimuțe sunt infectate cu virusuri ale imunodeficienței simiene legate de HIV, dar nu dezvoltă SIDA. Este posibil ca mangabeys Sooty să fie tolerante, în parte, deoarece alte celule imunitare s-au adaptat pentru a compensa lipsa celulelor T ajutătoare[14]. Un studiu asupra unui grup rar de "controlori de elită" ai HIV la om din Republica Democrată Congo urmărește să înțeleagă cum reușesc aceștia să trăiască cu virusul fără medicamente. Până la 4,3 % din populație sunt controlere de elită, în comparație cu mai puțin de 2 % din populația din alte părți[15].

Evasiunea de către virușii mari[1]

Spy vs. Spy este o bandă desenată din revista *Mad* în care doi agenți încearcă să se întreacă reciproc cu capcane, contra-capcane și contra-contra-capcane tot mai creative. A fost creată inițial de cubanezul Antonio Prohias, ca o parodie a Războiului Rece. Un război rece similar are loc în interiorul nostru între sistemul imunitar uman și virușii mari, la care s-a făcut aluzie în capitolele anterioare, cu care avem o lungă asociere evolutivă. Citomegalovirusul, CMV, de exemplu, este un maestru al escapologiei. Acesta stabilește o infecție pe viață la majoritatea dintre noi fără niciun semn de boală. În cea mai mare parte a timpului, acesta zace în celulele măduvei osoase, într-o stare cunoscută sub numele de latență, alte cuvinte prezent, dar neproductiv. Apoi, când este gata să se reproducăsabotează apărarea gazdei și produce propriile citokine care deturnează inflamația, precum și numeroase proteine care blochează procesarea și prezentarea antigenelor sale pentru moleculele MHC de către CMV. Unele dintre aceste

proteine degradează moleculele MHC clasa I, inhibă transportul peptidelor sau împiedică accesul MHC clasa I la suprafața celulară. Moleculele MHC de clasă II sunt, de asemenea, compromise. O altă proteină CMV se lipește de anticorpi și le blochează funcția. Mai mult, virusul are, de asemenea, cel puțin șapte moduri de a bloca celulele ucigașe naturale. Pentru a combate această avalanșă de tactici subterane, ne adaptăm la ele în loc să luptăm împotriva lor, discreția fiind cea mai bună parte a curajului. Virușii care utilizează această strategie de apropiere au găsit o modalitate de a coexista cu gazdele lor. CMV infectează peste 80 % dintre noi și rămâne în noi toată viața, ceea ce atestă expertiza sa în eludarea imunității. Acesta a evoluat împreună cu noi de-a lungul a milioane de ani și nu reprezintă o problemă pentru majoritatea dintre noi, cu excepția cazului în care sistemul nostru imunitar este compromis, cum ar fi, de exemplu, în cazul pacienților transplantați care iau medicamente imunosupresoare.

Femeile care nu au avut niciodată CMV, dar care sunt infectate în timpul sarcinii, riscă să aibă un copil cu deficiențe de auz sau de vedere. Din acest motiv, se recomandă ca aceste femei să evite, în timpul sarcinii, contactul cu persoane care pot fi o sursă de virus, cum ar sugarii la grădiniță - lucru nu atât de ușor pentru femeile care au alți copii. Dacă este infectată, femeia poate avea simptome ușoare sau nu poate avea simptom, dar copilul în curs de dezvoltare poate fi expus riscului de a suferi de ceea ce se numește boala congenitală CMV.

Kate Daly a auzit prima dată despre CMV când fiul ei William a fost diagnosticat cu deficiențe de auz la vârsta de trei săptămâni. Ea fusese infectată cu CMV în timpul sarcinii. Kate a înființat o organizație - Congenital CMV Australia -pentru a crește gradul de conștientizare a problemei și pentru a promova bunele practici în timpul sarcinii, cum ar fi evitarea oricărui contact cu saliva altor sugari. Unii copii cu infecție CMV congenitală nu prezintă niciun simptom la naștere, dar, lucru îngrijorător pentru părinți, simptomele se pot agrava în timp.

Ca și CMV, un alt virus de mari dimensiuni, virusul Epstein-Barr (EBV), se sustrage cu abilitate imunității. Este o prezență benignă la majoritatea dintre noi, dar la câțiva este suspectat de o influență mai malignă. Legătura potențială dintre EBV și scleroza multiplă a fost menționată în capitolul 11.

Povestea EBV a început cu Denis Burkitt, un chirurg care lucra în Africa, care a observat o preponderență de copii cu maxilare umflate, simptome ale unui cancer care a devenit cunoscut sub numele de limfomul Burkitt, care s-a dovedit a fi cauzat de creșterea necontrolată a limfocitelor B. După ce și-a prezentat descoperirile la Londra, a întâlnit un tânăr medic, Anthony Epstein, și au convenit ca Burkitt să trimită câteva mostre din Africa la laboratorul lui Epstein pentru a vedea dacă tumoarea era cauzată de un virus. Distribuția acesteia în Africa a sugerat că era legată de o infecție, pe care Burkitt a suspectat-o inițial de malarie. Epstein era expert în utilizarea microscopului electronic, în care pot fi vizualizați viruși minusculi. Menținerea integrității celulelor în timpul transportului la Londra a reprezentat o provocare, dar după multe încercări eșuate, Epstein și colegii săi au descoperit un virus în unele dintre ele. A urmat un șoc atunci când au dezvoltat un test de sânge pentru detectarea virusului. Deși toți copiii cu limfom Burkitt erau pozitivi, la fel erau și mulți alți copii *neafectați*. Atunci când studiul a fost extins în America, 90% dintre adulți aveau anticorpi împotriva virusului, dar nu exista nicio urmă de limfom. Apoi, un tehnician de laborator care fusese inițial negativ pentru virus a contractat febră glandulară. Acest eveniment a condus în cele din urmă la realizarea faptului că EBV este responsabil pentru febra glandulară, cunoscută și sub numele de mononucleoză sau boala sărutului, din cauza prevalenței sale atunci când adolescenții au primele lor experiențe romantice.

În anii următori, mii copii au fost studiați pentru a încerca să se înțeleagă dacă limfomul a fost cu siguranță cauzat de virus și de ce doar unii copii din Africa erau vulnerabili. Toți copiii care au dezvoltat limfomul Burkitt au avut o infecție cu EBV neobișnuit de pronunțată înainte de apariția tumorii, dar aceasta nu a fost o dovadă definitivă. O descoperire importantă a avut loc atunci când un grup de la Institutul Karolinska din Stockholm a constatat că proliferarea extinsă indusă de virus a provocat ruperea cromozomilor. La pacienții cu limfom, capetele rupte s-au reunit în locul greșit, provocând ceea ce se numește o *translocare* cromozomială. În acest proces, gena c-Myc, care promovează proliferarea celulară, dar a cărei activitate este în mod normal limitată, a fuzionat cu una dintre genele anticorpilor din celulele B. În loc să producă anticorpi, aceste celule au proliferat fără control, formând astfel limfomul.

În 2019, ca parte a unui program de schimb Cambridge, am avut privilegiul de a vizita un spital din Kampala, Uganda. Ca parte a unui tur al spitalului, mi s-a arătat o cameră mică, sărăcăcioasă, cu pereți albi. În anii 1950, această cameră a fost folosită ca o clinică rudimentară pentru munca de pionierat a lui Denis Burkitt. Prima sa contribuție la cercetare, aparent banală la acea vreme, a constat în compararea obiceiurilor intestinale și alimentare din Africa și Marea Britanie, după care a ajuns la concluzia că nivelurile scăzute de fibre alimentare din cele din urmă conduc la un risc crescut de boli precum cancerul de colon, bolile de inimă și diabetul. Interesul pentru această idee, care a pornit inițial de la observația lui Burkitt conform căreia africanii produceau zilnic mai multe fecale decât europenii, a scăzut în cele din urmă, însă lucrări recente confirmă faptul că fibrele alimentare susțin într-adevăr dezvoltarea bacteriilor intestinale, care, la rândul lor, ameliorează diabetul de tip 2.17 Burkitt a descoperit ulterior EBV.

În încercarea de a înțelege microbii, cercetătorii pot deveni la fel de motivați ca detectivii proverbiali din romanele polițiste care fumează în lanț și beau mult. În cartea clasică a lui Paul de Kruif, " *Vânătorii de microbi""*, acesta povestește cum, în încercarea lor de a descoperi cauzele bolilor, pionierii microbiologiei și-au dezrădăcinat partenerii și familiile în locuri noi, doar pentru a petrece luni întregi de nopți nedormite în laboratoare, ocupându-se de experimentele lor. Încrederea în sine și pasiunea de a descoperi ceva nou i-au determinat pe acești cercetători să sacrifice o viață mai obișnuită pentru una instabilă. S-a schimbat ceva? Cercetarea academică necesită muncă grea; structura carierei este nesigură și prost plătită în comparație cu alte cariere care necesită niveluri similare de calificare și dedicare. Deci, de ce să faci asta? Este o călătorie într-o junglă în care nimeni nu a mai fost. Este o dependență, o căutare a unor secrete ale vieții, asemănătoare unei religii, venerând vorbitori eminenți în temple vaste, în acest caz săli de conferințe, noile catedrale ale minunilor. Nu este un sistem de credințe sau o ideologie, ci mai degrabă un proces care necesită integritate, admiterea incertitudinii și neîmplinirea până când ideile sunt testate până la distrugere. Curiozitatea îi motivează pe cercetători, care preferă să-și petreacă seara citind lucrări academice decât să se uite la televizor sau să meargă la cârciumă. Scopul lor este de a salva vieți, de a deveni faimoși sau pur și simplu îi animă o curiozitate arzătoare? În zilele

noastre, unii încearcă să facă avere și să devină faimoși prin înființarea de companii spin-off, grupate în jurul universităților, în speranța de a le vinde marilor companii farmaceutice, dar există încă o mulțime de visători care speră să descopere ceva ce nimeni altcineva nu mai știe pe pământ. Colaborarea prietenoasă este o caracteristică a cercetării, la fel ca și efectul purificator al conflictului. Din această combinație iese la iveală o parte din adevăr și, pe parcurs, apar uneori rivalități feroce, în parte pentru că finanțarea cercetării depinde de evaluarea colegială și, deși se presupune că este anonimă, nu este greu să afli cine ți-a distrus ultima propunere și ți-a deraiat cariera. Ideea că universitarii se luptă atât de intens pentru că miza este atât de mică s-ar putea să fie valabilă mai ales pentru oamenii de știință.[1]

Rămâne întrebarea de ce, dacă majoritatea oamenilor sunt purtători ai EBV, acesta este asociat cu limfomul în Africa, iar aici legătura cu malaria poate fi semnificativă. O idee este că, atunci când mamele contractează malarie în timpul sarcinii, celulele infectate cu malarie elimină mai mult virus, iar sistemul imunitar imatur al sugarului în curs de dezvoltare nu poate gestiona virusul în mod corespunzător; celulele imunitare se divid mai prolific, crescând șansele de translocare cromozomială[18]Nu a fost dezvoltat niciun vaccin eficient împotriva EBV. Mai recent, infecția cu EBV a fost asociată cu alte tipuri de cancer răspândite în China, inclusiv unele în nas și gât, precum și cu cancerul de stomac.

Virusul papiloma uman (HPV), ale cărui tulpini cauzează carcinomul de col uterin (a se vedea capitolul 15), este un alt virus adept al evaziunii imunitare. Acesta induce celulele să producă mai mult virus fără a provoca inflamație și moarte celulară și, în același timp, reglează în jos interferonul și receptorii care răspund la virusuri. Răspunsul natural al anticorpilor la HPV este slab; poate dura luni de zile până la apariția anticorpilor. Vaccinul este mult mai eficient, probabil pentru că este injectat direct în mușchi, unde are un acces mai bun la limfatici. Bolile cu transmitere sexuală sunt exemple excelente de organisme care exploatează comportamentul uman pentru a-și promova transmiterea, deoarece romantismul asigură un contact intim între suprafețele mucoase. Ca și în celorlalte aproximativ douăzeci de boli cu transmitere sexuală, HPV a găsit un slab al invaziei. Celibatarii, cum ar fi călugărițele, și alte persoane care aleg să nu facă sex, nu se

îmbolnăvesc de aceste boli. În această privință, lipsa sexului este sănătoasă, deși există dezavantaje evidente. Se consideră că sexul săptămânal contribuie la sănătate și în alte moduri, inclusiv prin creșterea nivelului unui tip de anticorp, IgA, măsurat în salivă[19]. Există, de asemenea, dovezi care asociază circumcizia cu un transfer redus de HPV și HIV și, prin urmare, cu protecția împotriva cancerului de penis la bărbați și a cancerului de col uterin și vulvei la partenere.

Contracararea virușilor care se sustrag detectării

Deoarece moleculele MHC sunt atât de importante pentru recunoașterea infecției, s-ar putea crede că orice eșec în exprimarea lor ar face o persoană vulnerabilă la infecție. Într-adevăr, unii viruși și cancere obțin un avantaj selectiv prin producerea de proteine care reduc expresia MHC pentru a evita uciderea celulelor T. Pentru a atenua această formă de evaziune, celulele ucigașe naturale sunt capabile să ucidă celulele fără molecule MHC. Celulele ucigașe naturale citotoxice produc pe suprafața lor receptori "inhibitori" care interacționează cu proteinele MHC ale celulelor sănătoase, împiedicând uciderea acestora. Dacă un virus reduce în mod deliberat reglarea moleculelor MHC de pe o celulă, atunci celulele ucigașe naturale nu primesc semnalul inhibitor și ucid acea celulă. Cu alte cuvinte, celulele ucigașe naturale ucid implicit dacă moleculele MHC lipsesc. Celulele T recunosc "sinele" (plus peptida), în timp ce celulele natural killer recunosc "sinele lipsă".

Un doctorand din Suedia, Klas Karre[1], a contribuit în mod decisiv la elaborarea acestei idei[20]. Perspectiva sa a fost inspirată de gândirea asupra sistemului de apărare timpuriu al marinei suedeze împotriva submarinelor străine. Planul militar inițial prevedea recrutarea pescarilor locali pentru a depista astfel de nave. Pentru a face acest lucru, li s-a înmânat o broșură cu siluetele numeroaselor submarine străine și li s-a cerut să raporteze orice submarin pe care îl vedeau. Orice observator de păsări novice știe că, în momentul în care ai răscolit o carte pentru a încerca să găsești o potrivire, pasărea a dispărut de mult din peisaj și la fel s-a întâmplat și cu submarinele - puține submarine străine au fost reperate. Asta până când marina a venit cu un plan mai bun; a distribuit pescarilor o singură pagină cu siluetele *celor trei tipuri* de submarine suedeze și le-a cerut să raporteze orice *nu se*

potrivea, cu alte cuvinte orice "*sine lipsă*". Acest plan a avut mult mai mult succes.

Se pare că sistemul imunitar a inventat toate cele mai bune mecanisme defensive de evitare cu mult înainte ca noi să ne gândim la ele. Explorând modul în care acestea funcționează, sperăm să fim mai bine pregătiți pentru a le face față.

* Virusurile mari au tendința de a purta multe gene în comparație cu virusurile mici, compacte, care nu poartă decât minimul necesar.

* Atribuit lui Henry Kissinger, C.P. Snow și altora.

20

1

Karre a devenit președinte al comitetului care alege câștigătorii Premiului Nobel pentru Fiziologie și Medicină.

Consumabile

Dieta și imunitatea

O dietă adecvată asigură toate cerințele sistemului imunitar, însă subalimentarea sau supraalimentarea ne face vulnerabili la boli. Dieta poate afecta imunitatea prin influențarea gamei de organisme din microbiota noastră.

La fel cum progresele în domeniul chirurgiei au fost determinate de imperative militare, menținerea soldaților bine hrăniți a motivat multe cercetări timpurii în domeniul nutriției. De-a lungul istoriei, bolile combatanților, datorate în mare parte alimentației inadecvate sau nepotrivite, au cauzat mai multe decese decât lupta însăși. Pe de altă parte, obiectivele militare au modelat metaforic și literal dietele armatei, deoarece se spune că bagheta franceză a fost concepută astfel încât să poată fi purtată în pantalonii unui soldat. Napoleon însuși a oferit un premiu de 12 000 de franci pentru unei metode de conservare a alimentelor pentru aprovizionarea armatei și marinei sale. Appert, cofetar și bucătar, a câștigat premiul după ce a acceptat, la cererea guvernului francez, să facă publică metoda sa. Acesta punea alimentele într-o sticlă sau într-un borcan, le încălzea și le păstra sigilate până când erau gata utilizare. Inițial, el a crezut lipsa aerului împiedica alimentele să se strice, iar mai târziu a decis că de vină căldura. Vor mai trece 50 de ani până când compatriotul său, Pasteur, va descoperi că bacteriile provoacă alterarea alimentelor. Conservele alimentare au devenit un simbol al statutului în gospodăriile din clasa de mijloc europeană a secolului al XIX-lea, însă obiectivele militare dus la o creștere uriașă a cererii și, datorită tehnicilor îmbunătățite, până în momentul Primului Război Mondial, rațiile de conserve erau peste tot. Fidel stereotipurilor naționale, soldații britanici primeau o mulțime de țigări pentru a compensa dieta lor de carne de vită ieftină, în timp ce conservele franceze includeau coq au vin și boeuf bourguignon. Liderii militari apreciază acum cât de importantă este o hrană sănătoasă și nutritivă pentru menținerea moralului, iar rațiile moderne combină ușurința transportului,

folosind mâncăruri uscate și ambalate în vid cu valoare nutritivă ridicată, cum ar fi pizza de trei ani!2

Cum ne afectează alimentația sistemul imunitar? Așa cum ne-au spus întotdeauna mamele noastre, o dietă echilibrată din proteine, carbohidrați și grăsimi, împreună cu vitaminele* și mineralele pe care le conțin, ar trebui să fie tot ceea ce este necesar pentru a ne menține sănătoși. Cu toate acestea, unul din zece oameni din lume suferă de malnutriție, peste 10 % dintre aceștia se află în sărăcie extremă, iar peste 95 % dintre ei trăiesc în țările în curs de dezvoltare. Simpla lipsă proteine, un lucru pe care noi, cei din țările bogate, îl considerăm de la sine înțeles, este asociată cu creșterea numărului de infecții din cauza imunodeficienței, măsurată prin numărul scăzut de celule albe. În experimentele efectuate pe șoareci, cei cărora le lipsea chiar și o singură masă aveau mai puține monocite de globule albe în circulație după câteva ore.[3] Copiii subnutriți sunt cei mai predispuși să moară din cauza infecțiilor comune, deoarece, confruntat cu foametea, organismul reacționează prin deturnarea resurselor de la țesuturile care consumă multă energie, cum ar fi sistemul imunitar, în favoarea creierului.[4],[5] Problema se agravează deoarece boala cauzată de deficiență exacerbează apoi malnutriția. Producem până la 100 de miliarde de globule albe pe zi și nu este de mirare că acestea sunt compromise dacă nu dispunem de resurse adecvate. Sistemul nostru imunitar este foarte solicitat, cu atât mai mult atunci când avem o infecție în desfășurare. Ne place să credem că vaccinarea BCG este responsabilă pentru scăderea dramatică a ratei mortalității cauzate de tuberculoză de la mijlocul secolului al XIX-lea, dar aceasta este doar o parte a poveștii. TB era în declin constant cu mult înainte de introducerea BCG. O alimentație adecvată, împreună cu condiții de viață mai bune, au ținut tuberculoza la distanță, doar pentru ca aceasta să reapară în timpul războiului, în închisori și printre alcoolicii cronici și cei care dorm în stradă. Răspunsul la vaccinare este, de asemenea, diminuat la persoanele subnutrite și chiar și la cele aparent sănătoase, dacă le lipsesc anumiți nutrienți.

Vitamine

Vitamina D, vitamina soarelui, este un modulator cunoscut al sistemului imunitar și un receptor pentru vitamina se află pe majoritatea celulelor

imunitare. De asemenea, vitamina D este esențială pentru sănătatea oaselor, iar lipsa ei severă duce la un semn vizibil, picioarele arcuite ale copiilor cu rahitism, pe lângă o susceptibilitate crescută la infecții și autoimunitate. Vitamina D se găsește în alimente precum peștele gras și ouăle, dar o altă formă este produsă în piele la expunerea la lumina ultravioletă. Se crede că aproximativ jumătate din populația lumii primește insuficientă vitamina D, parțial cauza stilului nostru de viață în interior. Purtarea unei creme de protecție solară cu factor 30 reduce sinteza vitaminei D cu 95%, iar persoanele cu pielea închisă la culoare au nevoie de o expunere la soare de până la cinci ori mai mare pentru a produce aceeași cantitate de vitamina ca o persoană cu pielea palidă.6 Nu este vorba de un compromis între cancerul de piele și rahitism, deoarece persoanele palide au nevoie doar de zece-cincisprezece minute de soare pe zi pentru a menține un nivel adecvat de vitamina.

Glasgow este cunoscut pentru o mulțime de bune, dar lumina soarelui iarna nu este unul dintre ele și mulți locuitori din Glasgow sunt destul de palizi. Nu același lucru se întâmplă cu majoritatea locuitorilor din Glasgow de origine asiatică și africană, care pot fi mai predispuși la infecții din cauza lipsei vitaminei D. propus chiar ca nivelul ridicat de scleroză multiplă din Scoția să fie legat de lipsa razelor. Unii experți au cerut alimentele de acolo să fie îmbogățite cu vitamina D. În ciuda acestui fapt, studiile de amploare nu au arătat un beneficiu clar al suplimentelor de vitamina D, astfel încât valoarea lor este discutabilă[7].

Suntem cu toții conștienți de sfatul conform căruia consumul suficient de vitamina C, acid ascorbic, previne răcelile. Vitamina C are unele funcții importante în sistemul imunitar, iar o consecință a deficienței sale este diminuarea rezistenței la agenții patogeni. Linus Pauling, dublul laureat al Premiului Nobel, lua o cantitate masivă de trei grame de vitamina C pe zi pentru a se feri de răceli, însă afirmațiile sale potrivit cărora dozele mari erau benefice în tratarea cancerului nu au fost confirmate[8]. Problema a devenit acrimonioasă, Pauling și detractorii săi acuzându-se reciproc de incompetență și denaturare, însă studiile continue nu au reușit să demonstreze niciun efect benefic. Și mai controversat, Pauling a susținut terapia cu megavitamine pentru anumite tulburări psihiatrice. Chiar și

beneficiile vitaminei C în prevenirea răcelilor sunt contestate în cazul persoanelor hrănite în mod adecvat.9

O lipsă persistentă de vitamina C poate avea alte consecințe grave, deoarece aceasta ajută organismul să producă colagen, care este esențial pentru vasele de sânge, cartilaje, ligamente, piele și tendoane. Un chirurg scoțian, James Lind, a fost cel care a descoperit că citricele previn scorbutul, într-unul dintre primele exemple de studiu clinic. De fapt, ar trebui să spun *redescoperit*, deoarece, ca și în cazul altor revelații dietetice, beneficiile citricelor erau cunoscute încă din antichitate. Acestea au fost chiar recomandate marinarilor de către un alt chirurg militar, John Woodall, cu peste un secol înainte de Lind, însă sfatul său nu a fost urmat. După două luni pe mare, când echipajul său se prăbușea din cauza scorbutului, Lind a făcut un experiment controlat. I-a împărțit pe marinarii bolnavi în grupuri care urmau să primească diferite suplimente alimentare. Unii au primit oțet, alții picături de acid sulfuric, iar un al treilea grup o jumătate de litru de apă de mare și așa mai departe. Cei care au primit un litru de cidru trebuie să fi simțit că au avut noroc, deși, din experiența mea, dacă te simți rău de mare pe feribotul de pe Canalul Mânecii, cidrul nu este ceea ce ai . Rezultatul a fost, după cum ați ghicit până acum, că marinarii care au primit portocale și lămâi au fost declarați apți pentru serviciu. În pofida constatării lui Lind, scorbutul nu mai este consemnat de săracii din epoca victoriană. Conform cifrelor NHS, cazurile de boală prevenibilă, cu membrele sale umflate, pierderea dinților și stare de rău, sunt în creștere în Regatul Unit în secolul XXI.

Compararea valorii diferențelor nutriționale subtile din dietele complexe este dificilă și costisitoare; a fost nevoie de un studiu de optsprezece ani pe 29 380 de persoane care consumau carne, 8 037 de persoane care consumau pește, 15 499 de vegetarieni și 1 982 de vegani pentru a sugera că o dietă vegană, deși legată de un risc mai scăzut de boli cardiovasculare și diabet, era însoțită de o creștere de două ori a numărului de fracturi osoase.[10] Sfaturile autorităților guvernamentale și sanitare de a *consuma mai puțină carne roșie* sau de a *mânca cinci porții de fructe sau legume* se bazează pe studii de mari dimensiuni în care este dificil să se controleze factorii de confuzie. În general, persoanele sărace au tendința de a mânca mai multă carne și mai puține legume, dar sănătatea lor poate fi afectată de alți factori

asociați cu sărăcia. Dovezile din studiile nutriționale, în special cele bazate exclusiv pe chestionare, sunt de notorietate îndoielnică!11 O altă abordare este de a impune voluntarilor modificări stricte ale regimului alimentar, apoi de a le testa sângele și țesuturile pentru a detecta modificările. Un studiu recent arată că chiar și modificările scurte ale regimului alimentar, cum ar fi ospățul cu alimente bogate în calorii și sărace în fibre, pot suprima imunitatea[12]. Alte lucrări confirmă efectul regimului alimentar, deoarece voluntarii care au urmat o dietă vegană, comparativ cu o dietă bogată în grăsimi, au arătat diferențe consistente în imunitatea lor[13].

logic ca vitaminele și mineralele, esențiale pentru metabolismul general[*], să fie importante pentru cerințele sistemului imunitar, deoarece înlocuim zilnic multe miliarde de globule albe. Cu toate acestea, s-ar putea să nu fie posibil sau necesar să se "stimuleze" și mai mult imunitatea unei persoane care are deja o alimentație echilibrată și care primește prin aceasta un aport adecvat de vitamine și minerale. Dacă aveți o deficiență de fier, în timpul sarcinii, de exemplu, atunci are sens să luați suplimente de fier, dar în general acestea nu sunt necesare pentru îmbunătățirea sănătății. Acest lucru nu i-a descurajat pe furnizori să promoveze virtuțile alimentelor și suplimentelor pe care ar trebui să le consumăm cu toții mai mult. Printre alimentele care stimulează sistemul imunitar se numără: pepenele roșu, puiul, ardeiul gras, ardeiul iute, fructele de soc și ciupercile. Mai puțin convenționale sunt plantele și suplimentele care includ: astragalus, usturoi, Andrographis (o plantă utilizată în medicina chineză), echinacea, lemn dulce și propolis (un material asemănător rășinii produs de albine pentru a fi utilizat ca material de etanșare în stupi). Această listă incompletă se actualizează în permanență, pe măsură ce sunt promovate noi stimulente și altele se demodează, iar în zilele noastre nu prea se mai vorbește de o lingură de ulei de ficat de cod și de sirop de malț, alimente de bază ale tinereții mele. Unele suplimente propuse conțin antioxidanți, iar altele vitamine, însă majoritatea afirmațiilor privind îmbunătățirea imunității, dincolo de nivelul asigurat de o dietă bună, sunt în general slab susținute.

Înainte să cunoaștem germenii, se credea că bolile și temperamentul se datorau dezechilibrului "umorilor" (sânge, bilă galbenă, bilă neagră și flegmă), care erau influențați de tipul de alimente consumate: calde și umede (sangvin), calde și uscate (coleric), reci și uscate (melancolic), reci și

umede (flegmatic). Echilibrarea dietei prin alegerea alimentelor era un tratament medical standard și se prescriau alimente reci pentru febră și alimente calde, piper uscat și vin pentru indigestie. Inițial, cuvântul "umor" desemna umezeala (de aici umed) și lichidele, în special fluidele corporale. Noi folosim cuvântul în legătură cu starea de spirit, dar sensul original este păstrat în imunitatea "umorală", cu referire la molecule anticorpii din sânge și limfă, spre deosebire de imunitatea "celulară".

Obezitatea afectează imunitatea

Imaginile filmate ale sărbătorilor de la sfârșitul celui de-al Doilea Război Mondial arată mulțimi extaziate care aplaudă și dansează. Priviți cu atenție și observați că mai puțini oameni erau supraponderali, chiar dacă se presupune că soldații consumau peste 3 000 de calorii pe zi. În schimb, în zilele noastre, oriunde te uiți, burțile proeminente sunt la vedere. Oamenii devin mai grași peste tot. Există o epidemie globală de obezitate, definită ca un IMC mai mare de 30 kg/m^2.

Obezitatea, cu alte cuvinte acumularea anormală sau excesivă de grăsime care poate afecta sănătatea, este acum oficial o boală, conform Organizației Mondiale a Sănătății, iar excesul de greutate crește riscul de a suferi de peste treizeci de afecțiuni, inclusiv boli de inimă, hipertensiune arterială și diabet de tip 2 la adulți.* Această ultimă afecțiune este din ce în ce mai răspândită în Regatul Unit, unde există 3,8 milioane de diabetici, 90% dintre aceștia adulți. Diabetul costă NHS 10 miliarde de lire sterline în fiecare an, iar una din douăzeci de rețete este pentru tratamentul diabetului. De asemenea, în prezent, obezitatea va ucide mai mulți oameni decât fumatul. În general, până de curând, speranța de viață a crescut, după cum se menționează în capitolul 16, dar se pare că a atins un nivel maxim în unele țări, tocmai din cauza obezității, și ar putea scădea pentru prima dată în ultimele decenii.

De ce organismul nostru nu ne protejează împotriva obezității? Răspunsul simplu este că cornucopia de gustări ieftine și tentante este o noutate evolutivă căreia nu suntem . Supraabundența extremă de alimente procesate ieftine care poate fi pusă pe seama dezvoltării îngrășămintelor moderne este un fenomen nou, cel puțin pentru mase, asemănător din punct de vedere

evolutiv cu un virus nou, unul pentru care nu suntem pregătiți și cu care nu a trebuit să ne confruntăm niciodată.14 Oricât de minunată ar fi, apărarea noastră imunitară are limitele ei și se pare că nu ne poate proteja de propriile noastre abuzuri.

Obezitatea este asociată cu un risc crescut de infecție, precum și cu un răspuns mai puțin eficient la vaccinare. Grăsimea, odinioară mândria celor foarte bogați, era considerată pur și simplu izolatoare, un sistem de stocare a energiei excesive, dar în prezent este apreciată pentru reglarea imunității și echilibrarea nivelurilor hormonale[15],[16],[(1]7)- Pe măsură ce devenim obezi, nu generăm mai multe celule grase, ci doar le extindem pe cele pe care le avem, iar supraîncărcarea acestor celule stresează țesuturile care le conțin. Macrofagele se infiltrează în țesutul stresat, provocând așa-numita *inflamație sterilă*, imitând un răspuns la o infecție care există[18]. Insulina este necesară pentru a regla conversia zahărului pentru a stoca energia necesară celulelor, dar inflamația din țesutul adipos excesiv de extins are ca rezultat fie insuficiența hormonului pentru a face față cerințelor organismului, fie rezistența celulelor la acesta, iar rezultatul este nivelul nociv de zahăr sângele diabeticilor de tip 2. Grăsimea poate avea alte efecte mai directe asupra sistemului imunitar: celulele ucigașe ale șoarecilor hrăniți cu o dietă bogată în grăsimi devin mai puțin eficiente[19]. Obezitatea este, de asemenea, asociată cu afecțiuni inflamatorii ale pielii, cum ar psoriazisul, despre care se crede că se datorează epuizării celulelor T reglatoare din piele.

Ce mâncăm de ne face mai grași?

Experții nu sunt de acord cu privire la motivele pentru care devenim mai grași, dar sunt de acord că acestea sunt complexe. Consumăm cu adevărat mai multe calorii decât o făceau străbunicii noștri în anii 1940? Acest lucru a fost pus sub semnul întrebării și se pare că aportul caloric era mai mare atunci, aproximativ 3 000 de calorii pe zi![20]Recomandarea actuală a guvernului este de aproximativ 2 000 pentru femei și 2 500 pentru bărbați. Unele studii arată că acum mâncăm mai puțin decât atât, iar altele arată o creștere treptată în ultimii cincizeci de ani.

Care este explicația? Elefantul din încăpere, ca să spunem așa, ar putea fi alimentația "occidentală", bogată în zahăr, sare și grăsimi saturate, săracă în fibre și uneori lipsită de elemente esențiale, care contribuie efectiv la o formă insidioasă de malnutriție.21 Majoritatea dintre noi apreciem dulciurile bogate în calorii, iar reclamele TV ne tentează cu alimente delicioase, bogate în calorii, accesibile fără să părăsim canapeaua. Cu toate acestea, unii experți sugerează că disponibilitatea alimentelor hipercalorice atractive reprezintă doar o parte a problemei și că suntem păcăliți să mâncăm necorespunzător. În prezent, se pune accentul pe alimentele ultraprocesate, cu alte cuvinte pe tot ceea ce conține

emulgatori, arome, agenți de îngroșare, îndulcitori artificiali, coloranți sau numere E - alimente care sunt concepute pentru a rezista mult timp la depozitare, dar care au în continuare un gust bun. Multe studii implică aceste alimente într-o serie de probleme de sănătate[22]. Chiar și în Italia, patria *dietei mediteraneene*, din 22 000 de persoane urmărite, cele care mâncau multe alimente ultraprocesate aveau cu 26% mai multe șanse să moară pe parcursul perioadei de opt ani a studiului[23]. Epidemiologul britanic Tim Spector este evanghelic în ceea ce privește pericolele alimentelor ultraprocesate[24]. El sugerează că alimentele ultraprocesate provoacă creșterea apetitului, scăderea dispoziției și creșterea în greutate, chiar dacă sunt etichetate ca fiind sărace în grăsimi sau calorii. El susține că majoritatea modelor de dietă se bazează pe idei intuitive conform cărora anumite tipuri de alimente ne fac rău, în timp ce unele alimente cu un nivel ridicat de grăsimi, de exemplu, sunt de fapt bune. El studiază gemenii, la King's College din Londra, pentru a încerca să înțeleagă influența dietei; pentru a explica existența gemenilor identici genetic, dintre care unul este supraponderal și celălalt slab. Spector sugerează că răspunsul ar putea fi găsit prin studierea microbiomului. El subliniază faptul că gemenii identici cu greutate diferită, deși au, prin definiție, aceleași gene umane, pot avea, în special, gene microbiene diferite în intestin.

Având în vedere că intestinul subțire are o suprafață de 200 de ori mai mare decât cea a pielii, iar intestinului de la gură la anus este de aproximativ 9 metri, nu este surprinzător faptul că, de fapt, cea mai mare parte a globulelor albe din organism sunt asociate cu acesta. Intestinul are sarcina dificilă de a face față microbilor patogeni și, în același timp, de a menține

microbiota, bacteriile prietenoase, fericite. În fiecare an, la nivel mondial, o jumătate de milion de copii mor din cauza infecției cu rotavirus și mulți adulți suferă de o varietate de infecții intestinale. Spre deosebire de infecțiile externe, prin piele de exemplu, orice incursiune în intestin este respinsă de un sistem imunitar înnăscut eficient, precum și de defensine, mici proteine antibacteriene menționate în capitolul 3. În cazul în care peretele intestinal este străpuns, chemokinele atrag celule care se ocupă de organismele invadatoare fără a provoca o inflamație completă. Un tip special de anticorp, IgA, este utilizării împotriva oricăror organisme intestinale invadatoare. În copilărie, IgA provine de la mamă prin laptele matern.

Microbiomul și obezitatea

Ar putea microbiota, cei 1,5 kg de microbi pe care îi purtăm cu toții, dar pe care am neglijat să îi luăm în considerare până acum câteva decenii, să ne influențeze imunitatea și să contribuie astfel la promovarea epidemiei de obezitate? Experimentele în care materia fecală, în cea mai mare parte microbi, este transplantată de la oameni obezi la șoareci au ca rezultat obezitatea șoarecilor primitori. Care este diferența dintre microbiomul persoanelor obeze și cel al persoanelor slabe, fie ele oameni sau șoareci? Această întrebare a fost investigată prin secvențierea unor scurte porțiuni de gene bacteriene foarte variabile, ca înlocuitori pentru restul genomului, ca și codurile de bare care profilează organismele din microbiomi, astfel încât acestea să poată fi ușor eșantionate și clasificate. Problema este că toți avem o gamă atât de largă de microbi încât este dificil să identificăm care sunt cei importanți; dintre sutele de specii diferite, mai multe ar putea fi responsabile, toate în proporții diferite la persoane diferite. La nivelul secvenței de ADN, suntem identici din punct de vedere genetic în proporție de 99,9 % unii cu alții și avem doar aproximativ 21 000 de gene. Bacteriile noastre poartă între 2 și 20 de milioane de gene, astfel încât, din punct de vedere genetic, suntem 99 % bacterieni, deși devenim efectiv cu o fracțiune mai umani atunci când mergem la baie!

Spector sugerează că un microbiom sănătos este cel care conține o diversitate mai mare de organisme, a căror gamă este influențată de alimentele pe care le consumăm.[25] Într-un experiment de nepotism inversat,

Spector și-a convins fiul să întreprindă un studiu n = 1 (un studiu pe o singură persoană în limbaj științific) care includea o dietă de zece zile, consumând numai burgeri și cartofi prăjiți McDonald's. Fiul său a pierdut 40 % din diversitatea microbilor săi intestinali. Evident, această anecdotă nu dovedește nimic, dar experimentele cu mai mulți voluntari arată într-adevăr că creșterea diversității microbiomului, împreună cu scăderea inflamației, rezultă din consumul anumitor alimente, cum ar fi kefirul fermentat și varza murată.26 În cazul gemenilor lui Spector, s-a constatat că doi microbi în special erau mai răspândiți în cel mai slab: *Christensenella* și *Akkermansia*. Ambele organisme sunt disponibile ca probiotice în magazinele , iar companiile se gândesc să le introducă în cerealele pentru micul dejun. Spector susține că o dietă mai diversificată, în special în ceea ce privește plantele consumate, este esențială, fără a nevoie ca aceasta să devină o modă alimentară strictă. De fapt, dieta din epoca de piatră, cu varietatea sa de nuci, fructe de pădure și plante, poate fi preferabilă obiceiurilor noastre alimentare actuale. Analogia este una ecologică, cea a unei grădini sănătoase cu vegetație mixtă în comparație cu o monocultură de plante selectate. Orice lucru care reduce diversitatea microbiomului, cum ar fi o dietă bazată în principal pe alimente ultraprocesate, ar putea crește riscul obezitate, precum și să promoveze în mod independent inflamația și autoimunitatea inadecvate[27].

Martin Blaser este un alt deschizător de drumuri, susținând că utilizarea excesivă a antibioticelor se află la originea majorității bolilor moderne, inclusiv a obezității, prin efectele lor asupra microbiotei[28]. Fermierii au început să utilizeze antibiotice în furaje în anii 1940 pentru a controla infecțiile, dar au observat curând că efectele lor asupra greutății erau un avantaj pentru producția de carne. Consumăm unele antibiotice din neatenție, precum pe cele pe care le luăm în mod voluntar.

Argumentul este că produsele unor gene bacteriene ajută la controlul metabolismului energetic, cu un efect în lanț asupra acumulării de grăsime. În mod interesant, unele experimente arată că șoarecii obezi nu mănâncă neapărat mai mult decât omologii lor slabi, deci este ca bacteriile să acționeze într-un mod insesizabil. La fel ca în cazul studiilor privind microbiomul și alergia alimentară (capitolul 12), a început cursa pentru identificarea bacteriilor "protectoare" specifice, pentru a descoperi modul în

care acestea își exercită influența și pentru a le exploata în scopuri terapeutice.[29] Un indiciu ar putea veni de la un medicament oral de suprimare a apetitului care stimulează hormonii și reduce foamea prin producerea senzației de sațietate. Medicamentul, denumit D3 (dar fără nicio legătură cu vitamina D3), se bazează pe defensinele umane. D3 crește de o sută de ori abundența unei specii de bacterii, *Akkermansia muciniphila*, asociată și cu o masă corporală slabă la gemenii lui Spector. Până în prezent, D3 a fost testat doar pe rozătoare și va trebui să așteptăm testele de siguranță și eficacitate la om [30].

Cum influențează microbiomul sistemul imunitar?

După cum s-a menționat anterior, microbiomul este esențial pentru formarea și dezvoltarea sistemului imunitar. Faptul că organismele din intestin fac acest lucru este susținut de dieta cu viermi a lui Joel Weinstock, menționată în capitolul 11. Interacțiunea dintre microbi și metaboliții lor din intestin afectează configurarea și funcționarea atât a imunității înnăscute, cât și a celei adaptative[31]. Ca o ilustrare clară, șoarecii crescuți pentru a fi lipsiți de germeni suferă de o serie de probleme imunomodulatorii care pot fi reparate prin introducerea microbiotei de la donatori sănătoși rozătoare sau umani. Mai direct, diferențele în celulele T inflamatorii pot fi influențate de administrarea unui singur tip de microb, cunoscut sub numele de bacterii filamentoase segmentate, ceea ce a condus la căutarea altor specii care pot determina efecte benefice.[32] Dovezile conform cărora microbiomul este de vină pentru unele dintre bolile noastre cronice se bazează în principal pe astfel de modele animale[33], iar cazul uman rămâne mai circumstanțial, dar există temeri că factorii despre care se știe că ne perturbă microbiomul, cum ar fi utilizarea excesivă a antibioticelor, scăderea infecțiilor în copilărie, creșterea numărului de operații cezariene și, în special, o dietă cu alimente ultraprocesate, ne pot cauza probleme de sănătate insidioase.[28],[34] Transplantul de materii fecale este un tratament posibil pentru unii, pentru a controla obezitatea, care presupune o doză de antibiotice puternice urmată de înghițirea excrementelor unei persoane slabe conținute în capsule sterile ("crapsules"). Dacă nu vă încântă ideea unui transplant de caca, este posibil să vă puteți îmbunătăți microbiomul prin simpla schimbare a regimului alimentar.

Există mult entuziasm cu privire la medicamentele care reduc obezitatea. Unul aprobat de NHS în Regatul Unit este Semaglutide, comercializat sub numele de Wegovy, așa-numitul medicament *slab* al *celebrităților*, disponibil în doze mici sub numele de Ozempic pentru tratamentul diabetului de tip 2 din 2018. Acest medicament a fost inspirat de un cercetător american care studia saliva monstrului Gila, o șopârlă de deșert cu o mușcătură dureroasă. În 1992, Dr. John Eng a descoperit în veninul acestuia un hormon special despre care știm acum că este înrudit cu glucagon-like peptide-1 umană. Acesta acționează prin conectarea semnalelor hormonale către creier, suprimând pofta de mâncare prin informarea că suntem sătui, în timp ce, în mod normal, ne-ar mai fi foame. Semaglutida este foarte eficientă, dar trebuie administrată prin injectare, deși sunt în curs de dezvoltare tablete. Aceste medicamente, precum și altele, cum ar fi retatrutida, care stimulează hormonii de secreție intestinală (incretine), par fie benefice pentru o serie de asociate obezității, iar cererea depășește oferta. Utilizarea lor ca ajutor general pentru slăbire, deși este din ce în ce mai răspândită, este controversată.

Unii dintre noi sunt grași din cauza genelor noastre?35 Studiile pe gemeni și pe familii arată că diferențele de greutate corporală par să fie legate în proporție de aproximativ 50% de genele pe care le moștenim, astfel încât unii dintre noi nu se pot abține să fie grași sau slabi. Adevăratele progrese în înțelegerea geneticii care stă la baza apetitului au fost realizate prin studierea unor afecțiuni rare, care au dezvăluit faptul că mâncatul ține atât de minte, cât și de stomac[36]. De exemplu, atunci când nivelul de leptină este scăzut, vă simțiți înfometați, reacția de înfometare este activată și, dacă sunteți una dintre persoanele rare cu gene deficiente de leptină, vă simțiți înfometați tot timpul. Deși persoanele cu deficit de leptină au fost ajutate prin simpla injectare cu proteină, spre disperarea companiilor farmaceutice, mai mult nu reduce pofta de mâncare dacă aveți gene de leptină normale. Căile metabolice pentru leptină, precum și alți hormoni, circulă între centrul de control al apetitului din creier și țesutul adipos, pancreas și stomac, iar în prezent se alte medicamente care să influențeze aceste semnale[37].

Dar cum rămâne cu acei gemeni dintre care doar unul este supraponderal? Epigenetica, așa cum s-a explicat în capitolul privind îmbătrânirea, este studiul modificărilor ADN-ului care nu schimbă codul, ci îl marchează prin

adăugarea de mici etichete chimice, ceea ce duce la diferențe subtile în expresia genelor. Este posibil să se secvențieze genomul uman în întregime cu tehnici care dezvăluie majoritatea etichetelor chimice specifice - metilomul. Odată ce o genă este marcată prin metilare, pe măsură ce ADN-ul acesteia se replică, celulele fiice moștenesc aceleași mărci, astfel încât modificările pot dura o viață întreagă. Aceste studii arată că metilomii oamenilor sunt modificați de factori precum vârsta, sexul și stilul de viață. Urmărind indivizii pe o perioadă de ani, este clar că unele modificări epigenetice sunt influențate de infecție, iar unele dintre aceste modificări conduc la diferențe în utilizarea glucozei și în metabolismul energetic[38]. Există indicii că unele modificări epigenetice pot fi chiar transmise prin generații. Perioada critică pentru modificările epigenetice *moștenite* este embrionul în timpul sarcinii.39 Ce ar putea determina modificările epigenetice în timpul dezvoltării fătului? Un candidat este stresul de mediu, cum ar fi înfometarea, suferită de părinți. Un studiu des citat se referă la foametea din Olanda din 1944. Femeile care au rămas însărcinate în acea perioadă au născut copii neobișnuit de mici, în ciuda unei alimentații normale, și predispuși la diabet și obezitate, la fel ca nepoții, astfel încât concluzia a fost că foametea a dus la modificări detectabile ale greutății în generațiile următoare [40].

Lucrările pe șoareci susțin aceste idei. ADN-ul din sperma puilor de sex masculin născuți de mame subnutrite are mai puține grupări metil pe porțiuni de ADN care codifică gene cunoscute pentru afectarea metabolismului. Puii din generația următoare (nepoții) prezintă modificări similare în expresia genelor, dar nu întotdeauna în modelele de metilare, astfel încât modificările se atenuează și dispar în cele din urmă.[41] Alte lucrări sunt, de asemenea, în concordanță cu ideea că alimentația bogată în grăsimi induce modificări distinctive în epigenomul șoarecilor care sunt transmise generației următoare.[42] Efectele ar putea fi indirecte; de exemplu, modelul de metilare ar putea influența microbiomul intestinal, care, la rândul său, are consecințe asupra obezității.[43] Există unele indicii ale unui efect direct deoarece, în cel puțin o genă care afectează obezitatea, modificările discrete ale metilării la începutul dezvoltării sunt stabile pe tot parcursul vieții. [(44]Șoarecii hrăniți cu diete occidentale bogate în calorii au prezentat semne de inflamație crescută și, chiar și după revenirea la o dietă

standard, au continuat să aibă un număr ridicat de monocite circulante care au fost stimulate mai ușor prin intermediul receptorilor Toll-like.[45]

Sunteți nedumerit cu privire la ce să mâncați și dacă să țineți dietă? Nu sunteți singuri, dar progresele în înțelegerea relațiilor complexe dintre metabolism și imunitate vin în ajutor, deși lent. O modalitate de înțelegere este restricția calorică, așa cum s-a discutat în capitolul 16, în ceea ce privește prelungirea vieții. Un grup din Yale a recrutat voluntari care să consume cu aproximativ 14 % mai puține calorii timp de doi ani, apoi le-a făcut profilul pentru a găsi indicii[46]. În comparație cu un grup de control, aceste persoane aveau o contracție mai mică a timusului și o producție mai bună de celule T, cu alte cuvinte o imunitate adaptivă mai robustă. O moleculă specifică din trombocite, PLA2G7, a fost redusă în grăsimea de la voluntari și, atunci când gena pentru PLA2G7 a fost eliminată la șoareci, aceasta i-a protejat de obezitate atunci când au fost hrăniți cu o dietă bogată în grăsimi. Descoperirea ar putea deschide calea unor intervenții care ar putea obține aceleași beneficii pentru sănătate fără a fi necesară reducerea aportului caloric. Alte lucrări relevă faptul că a oferi organismului o pauză ocazională de la mâncare, postul, are beneficii pentru sănătate, inclusiv protecția împotriva inflamației, prin creșterea nivelului de acid arahidonic din sânge47.

Toxiinfecție alimentară

Cum ne apărăm împotriva microbilor pe care îi consumăm din greșeală în alimentele contaminate? Cele mai frecvente cauze ale toxiinfecțiilor alimentare sunt bacteriile precum *Salmonella* și *Campylobacter*, precum și unii viruși. Toxinele bacteriene care duc la inflamarea intestinului determină inundarea lichidului și produc diaree apoasă. Neplăcut, da, dar toate acestea ajută la eliminarea organismelor dăunătoare. Majoritatea intoxicațiilor, dar nu toate, sunt , însă unii dintre noi suferă de inflamații intestinale pe termen mai lung. Există o legătură între intoxicațiile alimentare și sindromul intestinului iritabil (IBS)[48], o formă relativ ușoară a bolii inflamatorii intestinale (IBD), un termen general atât pentru colita ulcerativă, care se limitează în principal la colon, cât și pentru boala Crohn, care poate apărea oriunde, de la gură la anus. Există, de asemenea, dovezi privind

funcționarea defectuoasă a sistemului imunitar în cazul bolilor inflamatorii intestinale din cauza retenției anumitor bacterii în microbiom.

Când ne oferim să facem cinste cuiva cu o băutură, spunem: "Care este otrava ta? Foarte potrivit, deoarece alcoolul este una dintre puținele otrăvuri pe care le consumăm de bună voie în cantități mari. Recomandările guvernamentale cu privire la numărul de unități care pot fi consumate pe săptămână fluctuează, deși, în mod derutant, acestea susțin, de asemenea, că orice alcool poate fi dăunător. * Am avut plăcerea de a sta lângă Sir Richard Doll (care a demonstrat că fumatul cauzează cancer) la prânz, în cadrul unei reuniuni a Societății Regale. Majoritatea invitaților au ales să bea apă la masă, dar, când au văzut paharul de vin al lui Sir Richard, mai mulți i-au urmat exemplul. S-ar putea să fi descoperit ceva: graficele arată că, cu cât se consumă mai mult alcool, cu atât efectul asupra sănătății este mai rău, cu excepția unei perioade în care un pahar sau două ocazionale sunt aparent mai bune decât abstinența completă. Aceasta ar putea fi întotdeauna o problemă de *asociere* - consumatorii ușori de alcool pot fi mai sociabili decât abstinenții înrăiți, de exemplu, și se pot bucura de o viață mai lungă pentru că sunt mai fericiți. Voi bea pentru asta. La fel și Weisse și colegii săi, care au testat atât vinul roșu, cât și cel alb ca antimicrobiene.49 Ei le-au comparat pe ambele cu salicilatul de bismut, utilizat împotriva diareei călătorilor, pentru a *încerca să explice reputația legendară a vinului ca ajutor digestiv*. În cursul experimentului nu s-a vin, acesta a fost pur și simplu utilizat in vitro pentru a testa proprietățile sale ucigașe împotriva *E. coli*. Din fericire, concluzia a fost că proprietatea antibacteriană este în mare parte responsabilă de reputația vinului. Vinul roșu bun poate conține, de asemenea, micronutrienți care au un efect benefic asupra diversității microbiotei intestinale, deși alcoolul îi poate !

Marinarii au reputația de a bea mult, probabil pe bună dreptate, deoarece apa din butoaiele din cala navei se îmbiba rapid cu mucegai. Până războaiele napoleoniene, rația de bere pe marinar era de un galon pe zi. În secolul al XVIII-lea, romul era ușor accesibil din Caraibe și a devenit băutura marinarilor. Legenda spune că termenul "*proof*", cu referire la conținutul de alcool, a fost inventat de marinarii care înmuiau praf de pușcă în rom[50]. Dacă acesta încă se aprindea, atunci era "dovada" că conținutul de alcool era de peste 57% în volum, sau 100 % proof. Acest test se bazează pe

faptul că nitratul de potasiu din praful de pușcă este mai solubil în apă decât alcoolul. Echipajul bea rom puternic de două ori pe zi, ceea ce garantează dependența de alcool după o lungă. Berea previne dizenteria, iar consumul de vin și bere a fost considerat chiar o protecție împotriva holerei[51]. Avantajele găsirii unei alternative la apa contaminată sunt evidente. Aceasta sau apei pentru a face ceai, care a fost propus ca fiind motivul pentru care marile societăți, precum China, și marile orașe industriale, precum Manchester, s-au putut dezvolta fără epidemii dezastruoase cauzate de apă. Totul se reduce la o ceașcă bună de ceai.52

Organismul este bine echipat pentru a se apăra împotriva majorității toxinelor, în ciuda modei dietelor de detoxifiere inutile. Toxinele provenite de la microbi sunt neutralizate eficient de anticorpi, dar poluanții din mediu, drogurile și alcoolul sunt transformate în substanțe chimice mai puțin nocive, cu ajutorul rinichilor și al colonului, care le elimină prin urină sau fecale. Când vine vorba de excesul de droguri și alcool, unora dintre noi le este greu să mănânce și să bea în mod înțelept. Printre explicațiile controversate cu privire la motivul pentru nu respectăm această logică simplă se numără sinistrele probleme de mediu, cum ar fi substanțele chimice care perturbă sistemul endocrin, așa-numiții *obezogeni.* În sprijinul acestei afirmații, animalelor gestante expuse în timpul gestației la produse ale industriei umane, cum ar fi hidrocarburile aromatice policiclice sau bisfenolul A, sunt mai grele decât grupurile de control[53]. Otrăvirea cu poluanți poate avea consecințe asupra imunității (imunotoxicitate), în special poluanții organici persistenți (cunoscuți și sub denumirea de substanțe chimice *pentru totdeauna*), cum ar fi pesticidele. Suntem nevoiți să recuperăm timpul pierdut, deoarece orice efecte nocive se stabilesc numai după mulți ani de studiu. Un exemplu este reprezentat de PCB - bifenilii policlorurați - care sunt toxici pentru pești și un contaminant persistent al alimentelor noastre și care au efecte măsurabile asupra supresiei imunitare.[54] Strămoșii noștri, confruntați cu toxine naturale, au dezvoltat ficatul pentru a le expulza și detoxifia, dar nu au fost expuși la gama de poluanți la care suntem noi expuși.

În mod surprinzător, suntem încă doar la începutul înțelegerii relațiilor complexe dintre alimentele pe care le consumăm, microbiota noastră și sistemele de apărare ale organismului nostru.

* Cuvântul "vitamină" este un amestec de vital și amină.

* Metabolismul este întregul set de reacții de menținere a vieții, descompunerea compușilor și fabricarea altora, conversia alimentelor în noi, pentru a o spune pe scurt.

* Diabetul de tip 2 este diferit de diabetul autoimun sau de tip 1 (capitolul 11), în care sistemul imunitar atacă celulele producătoare de insulină din pancreas.

* Recomandările guvernamentale sunt pline de probleme. În 2016, recomandarea guvernului a fost o limită săptămânală de 14 unități atât pentru bărbați, cât și pentru femei, afirmând în același timp că nu există un nivel sigur de consum de alcool, ceea ce, potrivit Financial Times, reprezintă mesaje contradictorii. În același timp, profesorul statistician Sir David Spiegelhalter a raportat că consumul maxim de alcool nu este mai periculos decât vizionarea de filme sau consumul de sandvișuri cu bacon. (Aceasta nu este o autorizație de a bea în fiecare seară; mai degrabă ilustrează faptul că riscurile sunt relative, iar orientările sunt pline de dificultăți).

21

Lanțul de comandă

Neuroimunologie

*Cercetările recente relevă multe legături nesperate anterior între sistemul nostru nervos central și sistemul nostru imunitar. În creier și în jurul acestuia, proteinele și celulele din repertoriul imunitar contribuie la remodelarea neuronilor. Imunitatea noastră este interconectată cu bunăstarea noastră mentală, afectând totul, de la dispoziție și stres la depresie. Neuroimunologia, aflată la vârful de lance al cercetării, a fost impulsionată de oamenii de știință care au fost dispuși să pună la îndoială status quo-ul.*1

Răspunsul la rănire sau infecție este în mare parte autonom, nu este ceva asupra căruia avem un control activ, conștient. În acest moment, celulele fagocitare elimină microbii rătăciți sau detritusurile din tine și din mine. Fără nicio intervenție conștientă evidentă, sistemul imunitar trimite armate de anticorpi și celule din sânge la locurile de infecție sau de rănire, pentru a se ocupa de ofensatoare, indiferent cât de mică. Cu toate acestea, cercetări recente arată că sistemul nostru imunitar de apărare și sistemul nervos central sunt coordonate în multe feluri și se influențează reciproc.

Timp de mulți ani, creierul a fost ignorat atunci când ne-am gândit la imunitate. Am fost chiar învățați că creierul nu este accesibil sistemului imunitar, o presupunere care s-a dovedit a fi greșită. Acum știm că vasele leagă direct creierul de circulația limfatică, transportând fluide, făcând să circule celulele imunitare și eliminând deșeurile. Știm, de asemenea, că există mai multe linii de comunicare între creierul nostru și sistemul imunitar, unele legate prin neuroni, altele indirecte, prin hormoni, citokine, celule T circulante și monocite care accesează creierul, evaluând continuu starea noastră de sănătate.2 S-a propus chiar ca celulele imunitare să funcționeze ca un "ecosistem" la granițele creierului, un concept inspirat de dialogul încrucișat dintre ciupercile care stau la baza rădăcinilor pădurii.[3] Structuri speciale care adăpostesc celulele imunitare sunt situate acolo unde

nervii ies din craniu, deasupra nasului, de exemplu, oferind o cale rapidă de răspuns la virușii care pătrund acolo.[4] Am realizat, de asemenea, că unele componente imunitare cheie, precum complementul și celulele cunoscute sub numele de celule microgliale,* reglează tăierea sinapselor neuronale. Recent, s-a descoperit, de asemenea, că ochiul face legătura cu creierul printr-o autostradă imunologică a limfatici unici[5]. Cercetătorii au descoperit că vaccinurile administrate în partea din spate a ochiului induc răspunsuri imune la infecțiile virale din sistemul nervos central și că această cale poate fi utilizată chiar și pentru tratarea tumorilor cerebrale.

Pe lângă interacțiunea cu celulele și hormonii, legături neuronale cu creierul și organele prin intermediul nervilor vagi, cei mai lungi din corp, care transmit informații despre durere, atingere și temperatură de la o serie de organe, în special intestinul. Neuronii sunt localizați și în limfatici, unde sunt generate răspunsurile imune. Stimularea răspunsurilor imunitare la șoarecii de laborator duce la creșterea numărului acestor neuroni în limfatici care se măresc.[6] Așadar, instalațiile sanitare și cablurile dintre sistemul nostru imunitar și sistemul nostru nervos sunt prezente din abundență. Cum determinăm modul în care acestea comunică? După cum se subliniază mai jos, o serie de abordări disparate au început să acest domeniu de cercetare intrigant.

Mintea peste materie

Cercetările privind efectele minții asupra imunității, cunoscute mai degrabă sub numele de psihoneuroimunologie, au fost inițiate de Robert Ader și Nicholas Cohen de la Universitatea din Rochester (SUA) în 1975.[7], [8] Aceștia au condiționat șobolani experimentali hrănindu-i cu apă cu zahăr care conține ciclofosfamidă, un medicament care suprimă sistemul imunitar, apoi au imunizat aceste animale condiționate, împreună cu animale de control necondiționate, cantitatea de anticorpi produsă de ambele grupuri. Așa cum era de așteptat, animalele condiționate au fost imunosupresate: au produs mai puțini anticorpi decât animalele de control. Ceea ce a fost surprinzător a fost faptul că, ulterior, atunci când șobolanii condiționați au fost hrăniți doar cu apă cu zahăr, aceștia au produs din nou mai puțini anticorpi decât grupul de control. Gustul zahărului a produs un semnal care a fost suficient pentru a suprima producția de anticorpi la acești șobolani.

Acest lucru a demonstrat că ceva atât de întâmplător precum gustul poate influența cumva sistemul imunitar. Un studiu similar efectuat pe subiecți umani în 2012 a arătat că o băutură dulce înțesată cu un imunosupresor poate fi înlocuită după un timp doar cu apă cu zahăr, cu efecte similare asupra producției de citokine.9

Ideea că mintea ne poate afecta sănătatea, psihosomatica, a început cu grecii. Platon propunea că "o parte nu poate fi bine decât dacă întregul este bine". O interpretare modernă a acestei idei, medicina holistică, valorifică o perspectivă mentală, emoțională și fizică pozitivă pentru a ajuta la vindecare și bunăstare. Unii pacienți îmbrățișează această idee încercând să își vizualizeze corpul luptând împotriva bolii în speranța de a obține o vindecare[10]. Ei își imaginează că doresc ca mintea să se ocupe de problemă, creând imagini mentale ale ceea ce este necesar. Cărți precum *Authors of Our Own Misfortune*[11] și *The Création of Health*[12]oferă o varietate de opinii privind legăturile dintre starea mentală și boala fizică. Acupunctura se poate baza pe aceasta, iar tehnicile de relaxare, cum ar fi respirația profundă, exercițiile fizice și meditația sunt considerate benefice prin reducerea stresului. Un alt indiciu al puterii minții asupra sănătății este faptul că se poate dovedi că placebo-urile sunt benefice, în special în cazul afecțiunilor aflate la granița dintre psihologie, durere și boală fizică [13]. Chiar și atunci când ni se spune că primim un placebo, poate totuși să ajute la ameliorarea simptomelor. La fel se poate întâmpla și cu manierele pozitive ale medicilor sau cu eforturile pacientului de a fi optimist, după cum analizează David Robson în *lucrarea The Expectation Effect* (*Efectul așteptării*)[14]. Până acum, cercetarea tradițională a avut puțin succes în identificarea mecanismelor care stau la baza acestor fenomene și a modului în care acestea ar putea afecta rezistența la boală, dar acest punct de vedere începe să se schimbe.

Dacă creierul poate dirija într-o anumită măsură sistemul imunitar, este posibil să se identifice ce zone ale organului sunt implicate? Pentru a aborda acest aspect, cercetarea condusă de Aysa Rolls de la Institutul de Tehnologie din Israel a monitorizat activitatea cerebrală a șoarecilor după ce inflamația a fost indusă chimic în intestinele lor. Când aceste animale și-au revenit, cercetătorii au reactivat setul specific de neuroni din creier care au fost activați de atacul chimic inițial și au constatat că inflamația a reapărut în

același loc din intestin. Cu alte cuvinte, creierul pare să fie capabil să instruiască un anumit țesut să fie inflamat. Acest lucru este uimitor. Dacă creierul este capabil să retransmită simptomele către un loc distinct din organism, poate că acest lucru ar putea ajuta la explicarea bolilor psihosomatice.

Rolls subliniază faptul că relațiile dintre emoțiile noastre și sănătatea noastră fizică nu ar trebui să ne surprindă. La fel ca sistemul imunitar, creierul este esențial pentru apărarea noastră; ambele sunt preocupate de învățarea de a face față adversităților neprevăzute. Atât sistemul nervos, cât și cel imunitar au ca scop supraviețuirea, deoarece integrează informații pentru a ne îndepărta de pericol, fie direct, prin interacțiuni neuronale, fie indirect, prin intermediul citokinelor.15 Memoria imunitară, așa cum am văzut în capitolul 14, implică învățarea de a face față unei infecții prin utilizarea unei expuneri anterioare sau a unui vaccin, în pregătirea pentru un episod mai grav în viitor. Creierul nostru are un rol defensiv cvasiparalel, un exemplu simplu fiind modul în care ne protejează stocând amintiri despre anumite alimente sau infecții, astfel încât să le putem evita în viitor. O singură doză de otrăvire *cu Salmonella* de la o înghețată cumpărată de pe stradă în vacanță este suficientă pentru ca noi să evităm acel vânzător, precum și înghețata, pentru o bună perioadă de timp. Experimentele încep să dezvăluie modul în care detectarea imunitară a alimentelor poate promova un astfel de comportament de evitare [16].

Rolls merge mai departe în identificarea zonelor din creierul șoarecilor care afectează în mod direct răspunsurile imunitare. Folosind tehnici de ultimă generație, ea a găsit o modalitate de a identifica seturile de neuroni care se activează ca răspuns la infecții sau leziuni într-un anumit țesut, cum ar fi intestinul în exemplul dat mai sus. Într-un set de experimente, activarea unei zone specifice a creierului, VTA, a declanșat modificări imunitare care au redus țesutul cicatricial din inima afectată.[17] Dacă se confirmă, această lucrare ar putea avea implicații în gestionarea consecințelor atacurilor de cord la pacienți, deoarece cicatricile rezultate din lipsa de sânge la inimă nu sunt, în general, înlocuite cu țesut sănătos. În interpretarea acestei lucrări, Rolls speculează că creierul deține un fel de reprezentare a stării imunologice a organismului într-un proces pe care îl numește *imunocepție* .18,[19]Neurobiologii folosesc termenul *engram* pentru o urmă de memorie,

astfel încât Rolls numește imaginea sistemului imunitar din creier *imunengramă*, o urmă de memorie comună în creier, care oferă o hartă vie a stării imunitare în țesuturi.

Poți muri din cauza unei inimi frânte? Takotsubo este un exemplu grăitor de dominare a minții asupra materiei: o cardiomiopatie indusă de stres (cunoscută și sub numele de sindromul inimii frânte) și descrisă pentru prima dată în Japonia în 1990. În această afecțiune, care apare mai ales la femeile de peste 50 de ani, principala cameră de pompare a inimii, ventriculul stâng, este slăbită ca urmare a unui stres emoțional sau fizic sever.

Stres

A crescut stresul în societatea modernă și, dacă da, ne-a afectat imunitatea? Stresul este dificil de măsurat - unii dintre noi gestionează cu ușurință situații pe care alții le consideră intolerabile. Pentru a depăși dificultățile legate de măsurarea obiectivă a stresului, profesorul Michael Marmot a demonstrat, în cadrul intrigantului "studiu Whitehall", că, cu cât publici aveau un grad mai înalt, cu atât aveau mai mult control asupra propriei vieți, mai multă autonomie și o speranță de viață mai mare.[20] Curios de acest lucru, le arăt uneori viitorilor studenți la medicină o hartă a incidenței bolilor în Regatul Unit și îi întreb de ce există mai multe vizite la spital într-un district sărac în comparație cu cele din zonele bogate. În continuare, majoritatea studenților provin din una dintre zonele mai bogate ale țării și spun ceva despre faptul că medicii sunt mai buni în Mayfair decât în Stoke-on-Trent. Dar, după cum continuă să demonstreze lucrările lui Marmot, bolile și starea precară de sănătate au un impact mai redus la multe niveluri în rândul populațiilor în care oamenii sunt înstăriți și bine hrăniți. În mod clar, relația dintre stres, alimentație, mișcare, sărăcie și sănătatea mintală este legată în mod complex de bunăstarea noastră culturală și emoțională.

Efectul stresului cronic asupra inflamației poate fi măsurat în mod direct prin urmărirea modificărilor fiziologice la nivel molecular, unde este clar că stresul programează imunitatea în mod dăunător.21,[22] Stresul este asociat cu crize la bolnavii de boli intestinale inflamatorii, precum și la astm, după cum a exemplificat Vivaldi (capitolul 12). Un model murin de boală

inflamatorie intestinală arată că stresul cronic determină producerea de glucocorticoizi de către glanda suprarenală. Rezultatul este inflamația, inițiată de celulele care în mod normal susțin neuronii, numite celule gliale, în intestin, care instruiesc monocitele să producă citokine inflamatorii[23].

O serie de alte mecanisme au fost propuse pentru a explica modul în care stresul afectează negativ sănătatea noastră imunitară. De exemplu, stresul mobilizează neutrofilele în circulație și limfocitele în măduva osoasă. Atunci când suntem stresați, neuronii infiltrați în organele noastre eliberează noradrenalină, care ne pune în modul "luptă sau fugi". Celulele T și macrofagele din țesuturi au receptori care detectează această noradrenalină, ceea ce le poate face "epuizate" și mai puțin eficiente.[24],[25]Aceste perturbări ale sistemului imunitar pot crește apoi susceptibilitatea la infecții, creând un cerc vicios.

Materia peste minte

Știm cu toții că bolile ne solicită atenția și ne obligă să ne odihnim; ne comportăm diferit, ne pierdem motivația, ne pierdem pofta de mâncare și evităm interacțiunile sociale. Ne maximizăm resursele pentru a sprijini recuperarea și repararea. Într-adevăr, este bine stabilit că, atunci când suntem infectați, unele dintre citokinele care intră în circulație ne fac febră și somn. Senzorii din organele noastre transmit semnale prin intermediul neuronilor care își înfășoară vreascurile în jurul vaselor de sânge, spunând creierului cum ne simțim. Durerea, unul dintre semnele distinctive ale inflamației menționate în capitolul 5, ne face să știm fără echivoc că ceva nu este în regulă. De asemenea, unii neuroni sunt dedicați transmiterii de informații către creier cu privire la o infecție. În amigdalele noastre, de exemplu, un set specific de neuroni trimite semnale direct către creier ca răspuns la o infecție precum gripa. La șoareci, aceste semnale induc schimbări de comportament, cum ar imobilitatea, și furnizează informații despre localizarea infecției.

Una dintre citokinele-cheie produse în mod normal ca răspuns la infecție este interferonul. Cercetătorii de la Universitatea din Virginia au descoperit că dezactivarea genei care codifică interferonul la rozătoare a afectat regiuni ale creierului acestora care făcut șoarecii mai puțin sociabili.26 S-ar putea

ca noi, la fel ca șoarecii, să fim programați să ne stimulăm imunitatea atunci când socializăm, deoarece în aceste situații intrăm în contact cu mai mulți agenți infecțioși?

Poate vă întrebați cum își dau seama cercetătorii dacă un șoarece este sociabil. Ei pun șoarecele într-o cameră centrală cu camere laterale, dintre care una conține un șoarece necunoscut, iar cealaltă este goală. In acest *test de sociabilitate cu trei camere*, timpul pe care șoarecele îl petrece explorând necunoscutul din camera laterală este comparat cu timpul pe care îl petrece în camera goală. Pentru a verifica sociabilitatea șoarecelui, după ce acesta s-a împrietenit cu primul străin, un al doilea șoarece necunoscut este plasat camera goală. Preferința șoricelului pentru interacțiunile noi este măsurată prin timpul pe care îl petrece adulmecând în jurul fiecărei camere și prin numărul de ori în care se duce și se întoarce pentru a vedea ce fac noii cunoscuți. echivala cu adevărat acest comportament cu ideile noastre despre sociabilitatea umană? Testul s-a dovedit a fi util în corelarea comportamentului autist al șoarecilor cu diferențele în funcțiile lor cerebrale. Unele tulpini consangvinizate prezintă diferențe constante, în același mod în care diferite rase de câini pot fi prietenoase și drăgălașe sau agresive și irascibile. Temperamentul poate să nu fie atât de subtil subiectiv pe cât ne place să ne imaginăm.

Cele cinci simțuri familiare sunt vederea, sunetul, mirosul, atingerea și gustul, dar unii propun ca al șaselea simț să fie fie simțul organelor noastre, cum ar fi intestinul, prin intermediul nervului vag, sau simțul poziției sau al mișcării. Jonathan Kipnis, autorul principal al studiului privind interferonul menționat anterior, sugerează că sistemul imunitar ar trebui să fie considerat al șaptelea simț al nostru, în care moleculele imunitare, cum ar fi interferonul, declanșează neuronii într-un mod care este "simțit"[27].

într-adevăr compara detectarea microbilor de către sistemul nostru imunitar, ceva de care nu suntem , cu simțurile noastre familiare? Kipnis susține toți stimulii care intră în creier sunt interconectați. Mâncarea, de exemplu, este simțită diferit dacă nu o putem mirosi sau simți textura ei. În mod similar, moleculele sistemului imunitar ne pot influența celelalte simțuri, făcându-ne să ne pierdem apetitul și să ne simțim somnoroși dacă suntem bolnavi, de exemplu, afectându-ne chiar sociabilitatea și nevoia de a fi consolați.

În cadrul celor mai recente cercetări privind interacțiunea sistemului imunitar cu creierul, au fost identificate celule în trunchiul cerebral care detectează semnalele imunitare din organism și reglează inflamația. Aceste celule nervoase acționează ca un termostat pentru a se asigura că inflamația este controlată la nivelul corect. Semnalele sunt transmise creierului de două seturi de neuroni din nervul vag; unul care răspunde la moleculele pro- și celălalt la cele antiinflamatorii.28 Poate că în viitor vom putea învăța să gâdilăm acești neuroni pentru a reduce inflamația în autoimunitate. Susținătorii yoga susțin că respirațiile diafragmatice lungi ajută în acest sens, încurajând nervii vagi să spună creierului să relaxeze organismul și, eventual, să controleze inflamația.

Avem tendința de a crede că creierul se află la volan, conducându-ne prin viață prin deciziile pe care le luăm. Potrivit lui Sarah Garfinkel, de la University College London, concepția noastră despre noi înșine ca un creier care dă instrucțiuni corpului - de *la creier la corp* - poate fi pusă literalmente pe : se foarte multe *lucruri de la corp la creier*. Majoritatea funcțiilor , inclusiv cele ale microbiomului și răspunsurilor imunitare, se desfășoară fără a fi nevoie de o gândire conștientă. Inima are o legătură directă cu creierul și ghidează modul în care gândim și simțim. O regiune în formă de semilună a creierului, cortexul insular anterior, traduce senzațiile corporale, cum ar fi viteza bătăilor inimii, în experiență emoțională. Stările noastre fizice și emoționale sunt recunoscute în mod inconștient, sau conștient, și la ele se răspunde. Există un termen pentru aceasta: interocepție[29].

Poate că nu ar trebui să fim surprinși de faptul că sistemele imunitar și nervos sunt foarte integrate, deoarece, așa cum a sugerat Rolls mai devreme în acest capitol, ambele percep amenințările, deși în moduri foarte diferite[30]. Și sistemele nostru imunitar și nervos împărtășesc un limbaj comun, deoarece unele molecule mici sunt folosite pentru comunicare de ambele. Un exemplu este neurotransmițătorul GABA, care este secretat de celulele B și funcționează în activarea imunitară[31].

Am trecut de la ideea că creierul este o citadelă, izolată de apărarea organismului, la găsirea unor legături multiple între acesta și imunitatea organismului, și nu este surprinzător faptul că unele dintre aceste legături se

referă la un sediu important al sistemului imunitar: intestinul și microbiomul său. Gérard Eberl, de la Institutul Pasteur din Paris, propune ca microbiomul intestinal să aibă efecte enorme asupra sistemului nervos, în plus față de efectele sale asupra imunității. Experimentele sale arată că peptidele bacteriene ajung creier, unde interacționează direct cu neuronii, afectând totul, de la tiparele de somn la apetit[33]. Una dintre ideile sale este că informațiile desprinse din astfel de produse, fabricate de bacteriile din intestin, sunt utilizate de creierul nostru pentru a monitoriza tipurile de alimente pe care le . Nivelul citokinelor circulante și al LPS-ului bacterian este, de asemenea, detectat într-un fel neuroni[34]. Se propune ca sistemul nostru imunitar și sistemul nostru nervos să se întrepătrundă în mod constant în acest mod și în legătură cu senzațiile noastre, cum ar fi cele de durere și stare de rău. Una dintre cele mai surprinzătoare descoperiri este că o stare depresivă poate fi transmisă de la un individ la altul prin transferul microbiomului[35]. Se sugerează chiar că compoziția microbiomului influențează tulburări neurologice boala Alzheimer, schizofrenia și anxietatea excesivă[36].

Michal Schwartz, de la Institutul Weizmann din Israel, se întreabă de ce creierul și măduva spinării și-au pierdut capacitatea de reparare după leziuni? Munca sa din ultimele două decenii identifică celulele imunitare, cum ar fi celulele T circulante și monocitele/macrofagele, care sprijină sănătatea creierului prin facilitarea reparării. Ea propune un concept radical pe care îl numește "autoimunitate protectoare", sugerând că recunoașterea antigenelor proprii în sistemul nervos central, în loc să provoace o autoimunitate distructivă, este de fapt un mecanism de promovare a reparării. Implicația, susținută de experimente pe rozătoare, este că suprimarea locală a imunității sau a traficului de celule imune în creier și în SNC poate exacerba demența. dezvoltă terapii care implică vaccinarea sau inhibarea punctelor de control (capitolul 15) pentru a combate boala Alzheimer.

Descoperirile recente tentante continuă să dezvăluie și alte comunicări neașteptate între sistemele imunitar și nervos. De exemplu, celulele T reglatoare asociate heroinei par să medieze simptomele de sevraj opioid prin efectele lor asupra sinapselor neuronale37 . Aceste celule sunt generate ca răspuns la prezența *Staphylococcus aureus*, în mod normal o bacterie

benignă prezentă pe piele. Celulele T se angajează în imunitatea preventivă față de bacterie, făcând legătura între sistemul imunitar și cel nervos pentru a promova repararea neuronală.[38] Neuronii senzoriali induc, de asemenea, vindecarea de către macrofagele din piele în urma arsurilor solare.[39]

După cum s-a menționat anterior, alte lucrări sugerează că celulele imune din creier, inclusiv celulele microgliale și T, pot avea un rol direct în reducerea sau remodelarea conexiunilor neuronale.[40] Moleculele MHC și alte componente ale sistemului imunitar, complementul C1q și C4, sunt, de asemenea, implicate în aranjarea arhitecturii sistemului nervos central.[41] Aceste constatări au condus la inițiative de cercetare a deteriorării neuronale, facilitată de regulatorii imuni, în boli precum Alzheimer. Și celule precum astrocitele produc citokine, precum interleukina-33 și interferonul, care stimulează, de asemenea, remodelarea sinapselor neuronale[42]. Unele dintre componentele noastre imunitare pot fi chiar implicate în formarea memoriei: TLR9 este unul dintre receptorii noștri asemănători Toll, important pentru detectarea ADN-ului viral, dar s-a propus, de asemenea, că ajută la repararea daunelor provocate ADN-ului pentru a susține sănătatea neuronală în formarea memoriei[43]. Alte celule, limfocitele înnăscute, inhibă unii neuroni din creierul în dezvoltare al sugarilor și se pare că șoarecii cărora le lipsesc aceste celule sunt mai puțin sociabili[44].

Pe scurt, sistemul imunitar al organismului are un impact asupra creierului în mai multe moduri. Acesta poate avea un efect direct și dăunător prin intermediul afecțiunilor autoimune, cum ar fi cea documentată în cartea lui Susannah Cahalan, *Brain on Fire*, sau afecțiunea narcolepsiei, ambele menționate în capitolul 11, și se suspectează că alte afecțiuni neurologice, unele grave, altele ușoare, pot fi afectate sau chiar cauzate de inflamație. Alte afecțiuni psihiatrice pot fi, de asemenea, cauzate de inflamații sau autoimunități nesuspectate, deoarece starea de spirit scăzută sau depresia asociate cu autoimune comune, cum ar fi artrita reumatoidă, pot fi ameliorate de medicamente antiinflamatoare. De asemenea, experimentele cu șoareci fără germeni indică faptul microbiomul afectează dezvoltarea minții noastre în măsura în care influențează anxietatea și afecțiunile grave precum schizofrenia. Efectele minții asupra bolilor sunt mai greu de stabilit, însă lucrările lui Marmot arată în mod clar o corelație între statutul social și

susceptibilitatea la o serie de boli infecțioase și neinfecțioase, inclusiv boli de inimă și cancer, obezitate și longevitate.

Aceste exemple mai degrabă deconectate arată cum acest domeniu nou și interesant al imunologiei este plin de observații surprinzătoare, ale căror implicații abia acum apar. Ruslan Medzhitov, om de știință la Yale, compară noile descoperiri privind controlul creierului asupra imunității cu *un eveniment de tip lebădă neagră* : ceva total nesperat, dar care, odată dezvăluit, are un sens perfect.45 Unii susțin creierul este cel mai complex lucru din univers. Sistemul nostru imunitar ar putea fi la fel complex. Luate împreună, creierul și imunitatea, uimesc mintea combinată.

* Microglia vine de la "lipici mic". Acestea sunt celule imune din creier. Extrem de dinamice, ele răspund la patologie și monitorizează integritatea circuitelor neuronale.

Epilog

Război sau pace

Protecția completă împotriva infecțiilor și a bolilor nu este posibilă, având în vedere numeroasele amenințări existente și emergente, dar, prin înțelegerea sistemului nostru imunitar, poate că ne putem strădui să evităm bolile grave și să le mai bine în viitor. Pe măsură ce vom afla mai multe despre sistemul nostru de apărare, vom fi într-o poziție mai bună pentru a înțelege modul în care modul nostru de viață influențează unele dintre bolile cronice de care suferim.

Sistemul nostru imunitar este extins

Ca răspuns la întrebarea Prolog - Ce este imunitatea? - începem să apreciem cât de cuprinzătoare și elaborată este. Sistemul nostru de apărare nu doarme niciodată. Nu este doar o idee de ultim moment, un set nesemnificativ de celule albe din sângele nostru, ci mai degrabă o rețea masivă și sinuoasă, de o complexitate deosebită, care afectează fiecare celulă, este integrată în fiecare țesut, se în inima noastră, pătrunde în noi precum venele în brânza albastră. În plus față de apărarea împotriva infecțiilor, este implicată în repararea uzurii, în curățarea și menținerea țesuturilor și este intim asociată cu sistemul nostru nervos, intestinul, metabolismul, reproducerea și chiar cu partenerului. De fapt, nicio fațetă a bunăstării umane nu scapă influenței sale, chiar și bolile de inimă și accidentele vasculare cerebrale, deoarece celulele imunitare asigură sănătatea și menținerea inimii și a vaselor de sânge. 1 Ea este implicată în multe afecțiuni care nu au fost suspectate anterior. Imunitatea noastră influențează și, în unele cazuri, cauzează numeroasele afecțiuni cronice de care suferim, de la ulcer la gută, de la psoriazis la psihoză2 , precum și boli afectate de microbii care trăiesc în noi și pe noi. De asemenea, ea poate provoca daune devastatoare organismului - septicemie și șoc septic - dacă acesta nu răspunde corespunzător la infecție.

În această carte am abordat doar câteva dintre conceptele cele mai bine stabilite, iar cercetările continuă să dezvăluie tot mai multe celule și molecule imunitare specializate, cu roluri nesperate până acum. Am învățat că sistemul imunitar este bine reglat. Acesta este calibrat în primii ani de viață prin expunerea la microbi, astfel încât să fie atât de distructiv pe cât este necesar; termostatul imunitar este ridicat la un nivel atât de ridicat pe cât poate fi tolerat, până în pragul autodistrugerii. Am învățat cum să îl manipulăm pentru a face față infecțiilor, a lupta împotriva cancerului și a accepta organe transplantate. Un factor pe care nu îl putem influența este gama de variante ale genelor de apărare pe care le moștenim. sunt numeroase, diferă de la o persoană la alta, iar cele pe care le moștenim nu se potrivesc întotdeauna mediului în care trăim. Totuși, un factor pe care îl putem schimba este modul în care stilul nostru de viață ne afectează imunitatea.

Microbii problematici continuă să ne molesteze

Unii microbi ne-au fost transmise pe ascuns timp de milenii și au rămas cu tenacitate printre noi. Societățile izolate de vânători-culegători, necontaminate de exploratori, invadatori și evangheliști care au adus cu ei boli noi, cum ar fi variola, adăposteau organisme care ne sunt familiare și acum, cum ar fi herpesul, varicela, Epstein-Barr (EBV), hepatita B, *M. tuberculosis* și citomegalovirusul (CMV), precum și unii viermi paraziți. Acești agenți au devenit endemici în populațiile cu densitate scăzută prin dezvoltarea unor mecanisme complexe de eludare a imunității și încă fac ca încercările noastre de vaccinare să fie încăpățânate de ineficiență. Trebuie să adaptăm la ceea ce nu putem rezista și este posibil ca, la fel ca microbiota noastră, virușii pe care îi găzduim de mii de ani, precum herpesul, CMV și EBV, să joace chiar un rol pozitiv în modelarea sistemului nostru imunitar. De obicei în stare latentă, orice situație în care sistemul imunitar al gazdei este slăbit le oferă ocazia să reapară și să fie transmise următoarei gazde.

Unele dintre aceste boli bacteriene și parazitare rezistă tuturor încercărilor noastre de a scăpa de ele. De exemplu, se estimează că un sfert din populația lumii este infectată cu bacteria TB și că 10 milioane de oameni îmbolnăvesc de tuberculoză activă în fiecare an, aceasta fiind principala

boală infecțioasă ucigașă din lume. Un alt flagel, malaria, a rezistat eforturilor de a o controla, dar, din fericire, noi vaccinuri sunt acum orizont.

Eradicarea organismelor infecțioase care infectează mai multe specii este o deosebită3. Printr-un proces numit transmitere zoonotică, organismele sar din speciile în care pot coexista în mod benign, inclusiv antraxul (de la manipularea carcaselor de animale), dengue (maimuțe), Ebola (lilieci), HIV (de la cimpanzei)[4], febra Q (bovine), lepra (posibil de la veverițe), rabia (câini și alte animale), SARS-CoV-2 (posibil de la lilieci sau pangolini), tulpini de gripă (de la găini) și, în trecut, paraziții malariei (de la gorile). Acești agenți au co-evoluat cu gazdele lor și este posibil să fi ajuns la un impas, dar în cazul nostru rezultatul este incert. După cum arată pandemia Covid-19, pe măsură ce ne aglomerăm, trăind și lucrând în apropierea altor specii, nu numai a celor necunoscute[1]*)' riscăm să ne infectăm mai mult. Până la Covid-19, gripa a fost considerată cea mai probabilă cauză a unei pandemii globale catastrofale, deoarece trece de la specii rezervor, cum ar fi găinile, rațele și porcii, adesea ținute în condiții insalubre. Fermele la scară industrială cu mii de animale ținute în imediata apropiere sunt potențiale terenuri de reproducere a agenților infecțioși, cu siguranță pentru animalele în sine, dar și potențial pentru noi. Riscul unei noi pandemii de gripă devastatoare rămâne ridicat, deoarece gripa își schimbă continuu antigenii, făcând vaccinurile ineficiente.

Tehnicile moderne ne permit să prelevăm rapid probe de virusuri noi din specii și, așa cum am menționat în primul capitol, oriunde căutăm prin reacția în lanț a polimerazei (PCR), găsim mii de virusuri noi, nemaivăzute până acum. Naturaliștii victorieni, catalogatori avizi, ar fi în elementul lor. Din fericire, doar un număr foarte mic dintre acești viruși ne infectează, deoarece, fiind adaptați la alte specii gazdă, nu dispun, în general, de mecanismul molecular necesar pentru a se lega și a se dezvolta în celulele umane. Cu toate acestea, acestea suferă mutații continue, iar un eveniment întâmplător, o formă ușor diferită a unei proteine, ar putea schimba status quo-ul. Cu cât avem mai multe interacțiuni cu speciile sălbatice, cu atât este mai probabil ca unul dintre aceste evenimente rare să aibă loc. În populațiile mici, virușii noi aveau puține șanse să se răspândească la scară largă. Acum, că majoritatea dintre noi trăim în aglomerări mari, uneori aproape de animale infectate, suntem vulnerabili.

După cum a observat Darwin, suntem înrudiți cu toate celelalte animale prin *descendență cu modificări*. Având în vedere că 99 % din genele noastre sunt recunoscute la cimpanzei, este ușor înțeles cum unii dintre virușii lor ar putea considera colonizarea noastră doar un pas lateral. Liliecii, deși nu sunt atât de apropiați de noi ca cimpanzeii, au totuși multe proteine similare cu ale noastre și sunt o specie rezervor frecventă pentru virușii responsabili de boli precum Hendra, Nipah, Marburg, Ebola, SARS și MERS. De ce liliecii nu suferă de aceste virusuri? Este posibil ca, la fel ca mangabeys și SIV, sistemul lor imunitar să le permită să transporte anumiți microbi fără a fi penalizați și, în loc să lupte împotriva lor, strategia lor este toleranța, evitând prea multă inflamație și imunitate distructivă.5 De asemenea, trebuie să ținem cont de faptul că, oricât de devastatoare ar fi, pandemia Covid-19 ucide "doar" un procent dintre noi, în special bătrânii și infirmii și, din câte știm, ar putea face același lucru și în cazul liliecilor. Dar într-o specie cu o lungă istorie de infecții, virușii tind să se atenueze, așa cum Covid-19 ar putea face în cele din urmă cu noi; impactul distructiv al celor mai virulente infecții scade după un timp, cum ar fi coronavirusurile endemice care cauzează răcelile comune. Un microb parazit prea distructiv pentru gazda sa nu va obține decât o victorie pyrrhică, deoarece, dacă nu evoluează pentru a nu provoca anihilarea totală, va rămâne în cele din urmă fără victime. În orice pandemie, se ajunge la un echilibru, *imunitatea de turmă**, prin care majoritatea suferă de simptome mai puțin severe, iar atât parazitul, cât și gazda se descurcă bine.

Dinamica bolilor este dificil de prezis. În 1950, Australia a avut o problemă cu supraabundența de iepuri sălbatici, importați inițial în 1788 de coloniștii englezi ca sursă de hrană. O idee aparent strălucită a fost aceea de a introduce virusul mixomului de la iepurii sud-americani, la care animalele colonizate erau sensibile. Acest experiment a fost considerat un mare succes, deoarece aproape 100 % dintre iepuri au sucombat virusului. După un timp, schimbările în ceea ce privește infectivitatea și virulența virală au cântărit împotriva rezistenței gazdei, iar dimensiunea populației a început să crească din nou, deoarece grupurile izolate erau mai puțin susceptibile de a fi infectate. Fluctuațiile acestui compromis mortal au continuat, iar iepurii europeni rezistenți la mixom (deși până acum ar trebui considerăm ca fiind australieni naturalizați) săltau fericiți alături de marsupiale, unii purtând tulpini slăbite ale virusului. Epidemia a cedat în cele din urmă locul

endemiei, pe măsură ce majoritatea iepurilor au devenit expuși. Lecția: modificarea ecologiei bolilor riscă să aibă consecințe imprevizibile.

Ajutarea sistemului nostru imunitar

Înarmați cu noile noastre cunoștințe, mai putem face ceva, colectiv sau personal, pentru a elimina infecțiile grave? Putem folosi puterea și specificitatea sistemului imunitar în avantajul nostru, pentru a-l antrena să prevină boli precum cancerul și pentru a ne ajuta să trăim fără infirmități cronice?6 Primul pas către o sănătate utopică este simplu și de mică tehnologie: să fim hrăniți corespunzător. Menținerea unui regim alimentar sănătos și o activitate fizică moderată sunt cerințe de bază. În prezent, o parte a lumii pare să aibă o abundență de alimente, însă altele suferă de malnutriție sau chiar de foamete, ambele cu efecte negative asupra rezistenței la boli. Nu este deloc clar că alimentele abundente pe care le consumăm în țările bogate sunt mai sănătoase decât în urmă cu un secol, iar alimentele ultraprocesate ne pot destabiliza imunitatea în mod direct sau indirect. În prezent, se pune accentul pe intervenția în vederea diversificării microbiotei noastre, ceea ce ar putea presupune pur și simplu luarea în considerare serioasă a ceea ce constituie o dietă variată și sănătoasă[7].

Vaccinarea rămâne arma noastră cea mai puternică împotriva bolilor infecțioase, salvând în fiecare an peste 3 milioane de vieți. Din fericire, vaccinurile îi protejează în prezent împotriva celor mai periculoase boli, cum ar fi difteria, haemophilus, hepatita, rujeola, meningococul, oreionul, pneumococul, poliomielita, rotavirusul, rubeola, tetanosul și tusea convulsivă. Alte infecții, cum ar fi scarlatina și impetigo, sunt tratabile și, dacă nu este tratată, scarlatina poate duce la afecțiuni mai grave care afectează inima, rinichii și alte părți ale corpului. Poate fi avantajos să te îmbolnăvești devreme de unele infecții, inclusiv de varicelă, și din acest motiv vaccinarea nu se face în toate țările. Se susține că vaccinarea împiedică circulația virusului, caz în care copiii nevaccinați, neafectați, ar putea suferi o infecție mai gravă la vârsta adultă.

Pe lângă vaccinare, învățăm cum să dăm o mână de ajutor sistemului imunitar cu o serie de tratamente care selectează elemente imunitare unice, le îmbunătățesc în clinică sau în laborator și le reintroduc în organism.

Anticorpii monoclonali sunt transformați în gloanțele magice la care visa Paul Ehrlich în urmă cu un secol, deoarece combină specificitatea rafinată cu puterea uluitoare, vizând un singur organism, o singură proteină sau toxină. Sute de anticorpi monoclonali, unele dintre mai bune medicamente moderne, sunt aprobate pentru tratament și multe altele sunt în curs de dezvoltare. În plus față de anticorpi ca medicamente, tratamente cu celule imunitare, inclusiv celule T și NK ucigașe concepute pentru a ataca cancerele și pentru a devia răspunsurile imunitare în afecțiuni cronice, exploatând direct sistemul în moduri sofisticate. Se speră că astfel de cunoștințe vor contribui la ameliorarea unei varietăți de afecțiuni cronice.8

Medicina *personalizată* este mantra la modă în domeniul asistenței medicale; exploatarea circumstanțelor genetice și clinice ale fiecărui pacient pentru a adapta medicamentele moderne[9]. Până în prezent, aceste tratamente nu sunt disponibile în general, deși, după cum se menționează în capitolul 15, ele sunt în curs de dezvoltare pentru cancer. Costurile acestora sunt prohibitive, astfel încât se discută dacă ar trebui să cheltuim bani pentru dezvoltarea lor pentru un număr mic de persoane înstărite, în detrimentul tratamentelor sau vaccinurilor care, pentru o doză de câțiva penny, pot ameliora suferințe mai răspândite. Cu toate acestea, istoria arată că tratamentele individuale de pionierat conduc în cele din urmă la îmbunătățiri pentru toți.

Cercetarea de noi soluții pentru anumite boli este în plină dezvoltare. De exemplu, o inovație recentă, o soluție "naturală", a fost propusă împotriva Dengue, boala cunoscută și sub numele de febra oaselor rupte, din cauza durerilor musculare și osoase pe care le provoacă. Boala este transmisă de un virus care face autostopul în țânțari. Intervenția prin infectarea deliberată a populației de țânțari cu bacteria *Wolbachia* suprimă creșterea virusului, ceea ce reduce probabilitatea ca acesta să răspândească boala.10 În plus, *Wolbachia* este transmisă generației următoare de țânțari, oferind o protecție de lungă durată. Acest tip de abordare nu este diferit de utilizarea prădătorilor naturali de insecte în ecologie, în loc să se bazeze pe utilizarea din ce în ce mai frecventă a pesticidelor, valorificând conceptul "dușmanul dușmanului meu este prietenul meu". *Atenție însă la semnele de avertizare tocmai menționate în legătură cu iepurii.

Abuzul de imunitate

După cum am menționat anterior, este dificil să îmbunătățim imunitatea, dar este ușor să abuzăm de ea. Trăind în sărăcie, subnutriți, obezi sau prost hrăniți, în condiții de aglomerație, suntem mai vulnerabili la boli prin compromiterea imunității noastre și favorizarea infecțiilor. Aceste probleme necesită soluții politice și sociale dificile în domeniul sănătății publice, alături de intervenția medicală și de noi medicamente, dar, dacă suntem optimiști, tendința este de îmbunătățire treptată[11]. Serviciile de sănătate nu sunt concepute pentru a elimina probleme precum sărăcia, dependența și criminalitatea, singurătatea și stresul asociate, care necesită soluții durabile, altele decât spitalizarea și închisoarea[(12).] Atunci când suntem bolnavi, ne agățăm de tratamente potențiale, oricât de puțin plauzibile ar fi. Dintre numeroasele tratamente ciudate propuse de-a lungul istoriei, de la sângerare la țigări împotriva astmului, de la tratamentul cu radiu la glandele de capră, de la acupunctură la plantele de salcie, puține s-au dovedit a fi eficiente, dar acest lucru nu le împiedică pe cele neprobate să ne fie prezentate. Zece la sută din toate suplimentele alimentare vândute în SUA pretind că stimulează sănătatea imunitară, dar există foarte puține dovezi că acestea au vreun beneficiu[13].

Unul dintre principalele noastre abuzuri asupra sănătății imunitare este reprezentat de antibiotice, medicamente care nu provoacă dependență și de care suntem dependenți. Utilizarea lor excesivă flagrantă este un scandal care mocnește de zeci de ani, putând exacerba o viitoare pandemie "ascunsă". Mai mult de 1,2 milioane de oameni au murit din cauza infecțiilor cauzate bacterii rezistente la antibiotice în 2019, mai mult decât numărul anual de decese cauzate de malarie sau SIDA.14 Aproape toate antibioticele comune utilizate în prezent au fost descoperite înainte de 1950 și multe companii farmaceutice au abandonat temporar dezvoltarea de noi antibiotice, considerându-le neprofitabile din punct de vedere financiar.[15] Spitalele din întreaga lume se bazează pe capacitatea de a trata infecțiile în timpul procedurilor chirurgicale comune, iar revenirea bolilor bacteriene comune, odată aflate sub control, este de neconceput.

Nimeni nu dorește să renunțe la beneficiile supreme ale antibioticelor, așa că nu ar trebui să ne fie greu să păstrăm avantajele lor și să evităm

patologia. Pe parcursul copilăriei, americanul mediu este supus la aproximativ douăsprezece tratamente cu antibiotice, iar strategia noastră viitoare trebuie să fie limitarea utilizării acestora pentru afecțiuni neserioase și pentru îngrășarea animalelor. Expunerea la antibiotice în copilărie se corelează cu afecțiuni

adverse ale sănătății mai târziu în viață, inclusiv alergii, astm, artrită și obezitate, deși dovezile nu sunt suficiente pentru a stabili o asociere cauzală[16]. Găsirea de noi antibiotice, deși esențială, nu este o soluție în sine, la fel cum construirea mai multor drumuri generează mai

trafic, nu mai puține blocaje, o problemă cunoscută de planificatori drept *cerere indusă.* Sally Davies, fost medic-șef al Regatului Unit, a numit rezistența antimicrobiană: "o pandemie tăcută care crește în umbră. [17] Imunitatea noastră are uneori nevoie de o mână de ajutor, nu de înăbușire.

Putem face multe pentru a evita infecțiile și a promova imunitatea în moduri simple. Cu ajutorul supravegherii moderne, știm că trebuie să ne luăm măsuri de precauție atunci când o nouă boală devine epidemică, evitând infecția până când devin disponibile vaccinuri eficiente. Noi pandemii, fie că sunt cauzate de un nou coronavirus, de virusul gripei sau de altceva, vor apărea și nu știm când. Sarah Gilbert, care a condus echipa care a elaborat vaccinul SARS-CoV-2 de la Oxford, sugerează că ar trebui să investim în apărarea vaccinurilor la fel cum investim în armată; cu alte cuvinte, ar trebui să formăm o *forță sanitară* 18. În prezent, putem secvenția în câteva ore orice agent patogen nou și să concepem cu precizie vaccinuri sigure, dar scăpările de vaccinuri precum malaria, gripa și HIV/SIDA vor rămâne o provocare.

Evitarea microbilor și igiena prea zeloasă sunt considerate a fi un factor care influențează creșterea imunității prea agresive care apare în autoimunitate și alergie, așa-numitele "boli ale civilizației". Ar trebui să lăsăm copiii să fie expuși la infecții ușoare în copilărie pentru a le condiționa sistemul imunitar și a-i proteja de afecțiuni cronice ulterioare? În ceea ce privește curățenia, în special în cazul bebelușilor, ale căror sisteme imunitare sunt potențial imature, politicile sunt confuze: în Regatul Unit, Irlanda și Australia se recomandă sterilizarea biberoanelor până la vârsta de

un an, în Statele Unite la două luni, iar în Franța sterilizarea nu este deloc esențială. 19 Oricine a avut grijă de un bebeluș știe că totul, curat sau murdar, este explorat prin gust. Termenul oficial este mouthing, propus de antropologi ca o modalitate naturală de calibrare a sistemului imunitar[20]. Suntem confuzi când vine vorba de linia fină dintre expunerea noastră și a copiilor noștri la microbi și încercarea zadarnică de a-i evita.

Poate că suferim mai mult stres decât vânătorii-culegători, cu efectele sale negative asupra sănătății noastre. Răspunsul lor la stres, doza bruscă de adrenalină, era probabil activat doar ocazional, în timp ce în viața modernă putem suferi de o ploaie constantă de stres de grad scăzut. Dacă este adevărat, acest lucru conduce la niveluri mai ridicate de cortizol, hormonul de alarmă al naturii, la mai multe inflamații nespecifice și la un sistem imunitar care nu se poate deconecta. Este posibil să se demonstreze că factorii sociali, inclusiv singurătatea, depresia și chiar îndrăgostirea, modifică expresia genelor și funcțiile celulelor sistemului imunitar[21]. Marmot a descoperit beneficiile pentru sănătate ale faptului de a fi împlinit în muncă, de a avea legături ceilalți, de a avea intuiție, de a fi conștient, de a crede și de a avea un sentiment de scop. Cu alte cuvinte, a fi mulțumit ajută la prevenirea bolilor și ar trebui să fie în beneficiul atât al celor săraci, cât și al celor bogați[*22]. Cum se poate traduce stresul în imunitate scăzută? O modalitate este prin somnul neregulat care însoțește stresul. La șoareci, privarea continuă de somn induce o inflamație profundă, ducând la moarte în patru zile. Chiar și perioadele scurte de privare de somn determină circulația prostaglandinelor provenite din creier, care stimulează imunitatea înnăscută și numărul de neutrofile.[23]

Este sistemul nostru imunitar pregătit pentru secolul XXI?

Un cercetător de la Universitatea din San Diego, Stephen Hedrick, s-a întrebat de ce, în copilărie, a suferit de rujeolă, oreion, rubeolă, varicelă și gripă, în timp ce animalele sale de companie păreau să rămână sănătoase,24 și poate că Covid-19 se va alătura listei lui Hedrick de boli ale copilăriei pe măsură ce va deveni endemică.[25] El a presupus că suntem probabil specia cea mai bolnavă. Dacă are dreptate, de ce ar putea fi așa? Probabil că, la fel ca în cazul tuturor celorlalte specii, epidemiile ocazionale sunt inevitabile,

dar, odată cu inventarea agriculturii, ne-am stabilit în populații statice mari, care au susținut circulația organismelor mai infecțioase[26]/[27])^ măsură ce ne-am extins ca număr, am devenit mai predispuși la contagiune. Escaladarea inexorabilă a civilizației este o rețetă perfectă pentru epidemiile de mulțime. Unii observatori adoptă punctul de distopic conform căruia ne-am schimbat ecosistemul într-o clipită evolutivă; acesta este dezechilibrat și este posibil să plătim prețul prin transmiterea infecțiilor într-o lume modernă pentru care nu suntem potriviți din punct de vedere genetic și cultural[28]. Dorința noastră insațiabilă de a comunica, de a socializa, este atât un avantaj, cât și un călcâi al lui Ahile. Întâlnim mai mulți oameni la aeroport, chiar înainte de a ne urca în avion, decât întâlneau unii vânători-culegători în întreaga lor viață. Chiar și acum un secol, mulți oameni călătoreau rar mai mult de 80 de kilometri de casă. Acum putem călători în cealaltă parte a lumii, putem infecta câteva zeci de persoane și putem declanșa o pandemie înainte de cină, în special înainte de apariția oricăror simptome. Iar condițiile climatice înseamnă că focare precum gripa se transferă în întreaga lume odată cu anotimpurile, supraîncărcate de călătoriile internaționale[29].

Deplasarea oamenilor din cauza încălzirii globale ar putea favoriza și mai mult răspândirea infecțiilor, iar schimbările climatice au alte efecte, mai puțin tangibile, dar mai profunde, asupra incidenței bolilor. Malaria, de exemplu, își modifică aria geografică pe măsură ce schimbările de temperatură, secetele și inundațiile își pun amprenta, iar bolile ecuatoriale migrează treptat spre pol[30]. Perioadele calde mai lungi explică creșterea numărului de cazuri de leishmanioză, boală tropicală neglijată, care se dobândește prin înțepături de musculițe de nisip, în locuri precum Texas. Se credea că viermele hookworm, care consumă energie, răspândit odinioară în zonele defavorizate din statele sudice și responsabil pentru stereotipul țăranului letargic, fusese eliminat prin îmbunătățirea condițiilor de igienă, dar acesta revine în forță, ajutat de condițiile mai calde. Aceste efecte se adaugă la pierderile de recolte și la malnutriția care urmează, făcând unele populații mai vulnerabile la boli.

Optimiștii subliniază faptul că în societățile moderne trăim mai mult, suntem mai înalți și mai sănătoși și pierdem mai puțini copii din cauza bolilor din copilărie. Este adevărat că, în ultimele câteva secole, sănătatea s-a îmbunătățit în mod constant, pe măsură ce tot mai mulți oameni au scăpat

de sărăcie și malnutriție. Pesimiștii ar susține că suferim de tot mai multe afecțiuni cronice, cum ar fi bolile autoimune, alergiile și bolile de imunitate prea agresivă. Igiena noastră îmbunătățită, mai puține infecții în copilărie și, în mod esențial, mai puțină expunere la o gamă largă de organisme inofensive, perturbă potențial nivelul adecvat de inflamație la care suntem adaptați din punct de vedere evolutiv[31].

Viitorul imunologiei

Înțelegerea noastră asupra imunității nu stă pe loc; noi descoperiri apar constant, pe măsură ce vechile idei sunt modificate sau respinse, generând noi enigme. De exemplu, conceptul din manuale privind diferența dintre imunitatea înnăscută și cea adaptivă, conform căruia doar aceasta din urmă are memorie, nu este atât de clar precum s-a crezut inițial. O serie de experimente susțin noțiunea de "memorie inflamatorie", capacitatea unor celule imunitare înnăscute de a fi modificate ca răspuns la provocarea unui agent patogen și de a transmite aceste informații pe măsură ce se divid, datorită modificării epigenetice a ADN-ului lor. Infecția cu virusuri persistente, cum ar fi EBV sau CMV, de exemplu, duce la o modificare permanentă a "peisajului inflamator" la individul respectiv. Acest fenomen, care determină din nou modificări epigenetice, poate ajuta explicarea de ce profilurile imunitare ale gemenilor, cu ADN identic, sunt atât de radical diferite (capitolul 2). Unele experimente sugerează că modificările epigenetice pot fi transmise de la o la alta. Acest lucru face obiectul unor dezbateri aprinse, dar, dacă se confirmă, "moștenirea epigenetică transgenerațională" ar putea ajuta la explicarea studiului olandez privind foametea, citat în capitolul 20, în care înfometarea bunicilor a dus la modificări detectabile ale greutății generațiilor următoare. Aceste studii privind sistemul imunitar au condus la propuneri conform cărora celulele din alte țesuturi, cum ar fi cele din piele sau neuronii, ar putea fi, de asemenea, capabile să stocheze amintiri celulare[32].

Acesta este un exemplu din multe altele, care arată că cunoștințele noastre despre imunitate sunt departe de a fi complete. Mai sunt atât de multe de învățat. La începutul cărții ne-am întrebat ce este sistemul imunitar, ce face și cum face? Cum ne menține sănătoși și cum ne apără de inamicii invizibili? Am primit deja răspunsul scurt. Cel lung este că încă mai . Am

descoperit că, în imunitate ca și în război, vigilența, detensionarea și diplomația sunt la fel de importante ca agresiunea și distrugerea.

* Posibilitatea ca SARS-CoV-2 să fi scăpat dintr-un experiment de laborator rămâne în discuție.

* Unii preferă termenul de "imunitate a populației" celui de "imunitate a turmei", acesta din urmă fiind utilizat pentru bovine.

* Un concept reiterat de-a lungul celui de-al Doilea Război Mondial - dar proverbul își are originea în timpuri străvechi, cum ar fi Arthasastra din secolul al lll-lea î.Hr., un document sanscrit privind strategia militară.

* 'O inimă veselă face bine ca un medicament; dar un duh zdrobit usucă oasele': Proverbe 17:22.